

Köstlbacher ·  
Informationssystem-Infrastruktur für das Therapeutische Drug Monitoring

**Schriften zur Informationswissenschaft  
Band 61**

**Herausgegeben vom Hochschulverband  
für Informationswissenschaft (HI) e.V. Konstanz**

Mitglieder des wissenschaftlichen Beirates für die Schriftenreihe:

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Nicolas Belkin        | Rutgers University                                    |
| Hans Peter Frei       | ETH Zürich  |
| Rainer Hammwöhner     | Universität Regensburg                                |
| Ilse M. Harms         | Universität des Saarlandes                            |
| Norbert Henrichs      | Universität Düsseldorf                                |
| Josef Herget          | Donau-Universität Krems                               |
| Gerhard Knorz         | Hochschule Darmstadt                                  |
| Jürgen Krause         | Universität Koblenz-Landau<br>IZ Sozialwissenschaften |
| Rainer Kuhlen         | Universität Konstanz                                  |
| Klaus-Dieter Lehmann  | Präsident der Stiftung<br>Preußischer Kulturbesitz    |
| Hans-Jürgen Manecke   | TU Ilmenau  |
| Achim Oßwald          | Fachhochschule Köln                                   |
| Wolf Rauch            | Universität Graz                                      |
| Harald Reiterer       | Universität Konstanz                                  |
| Marc Rittberger       | Hochschule Darmstadt/DIPF                             |
| Christian Schlögl     | Universität Graz                                      |
| Wolfgang Semar        | HTW Chur  |
| Dagobert Soergel      | University of Maryland                                |
| Wolfgang G. Stock     | Universität Düsseldorf                                |
| Christian Wolff       | Universität Regensburg                                |
| Christa Womser-Hacker | Universität Hildesheim                                |
| Harald Zimmermann     | Universität des Saarlandes                            |

Anton Köstlbacher

# Eine Informationssystem- Infrastruktur für das Therapeutische Drug Monitoring

Planung, Umsetzung und Integration der  
Wechselwirkungsdatenbank PsiacOnline, des  
semantischen Wikis OpenDrugWiki.org und  
des Laborinformationssystems *KONBEST*

**vwh**

Verlag Werner Hülsbusch  
Fachverlag für Medientechnik und -wirtschaft

A. Köstlbacher: Eine Informationssystem-Infrastruktur  
für das Therapeutische Drug Monitoring

**Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek**

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet unter <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

© Verlag Werner Hülsbusch, Boizenburg, 2012

**vwh** Verlag Werner Hülsbusch  
Fachverlag für Medientechnik und -wirtschaft

[www.vwh-verlag.de](http://www.vwh-verlag.de)

Einfache Nutzungsrechte liegen beim Verlag Werner Hülsbusch, Boizenburg.  
Eine weitere Verwertung im Sinne des Urheberrechtsgesetzes ist nur mit  
Zustimmung des Autors möglich.

Markenerklärung: Die in diesem Werk wiedergegebenen Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenzeichen usw. können auch ohne besondere Kennzeichnung geschützte Marken sein und als solche den gesetzlichen Bestimmungen unterliegen.

Satz: Werner Hülsbusch  
Druck und Bindung: Kunsthaus Schwanheide

Printed in Germany

Zugleich: Diss., Univ. Regensburg, 2011

– Als Manuskript gedruckt –

ISSN: 0938-8710

ISBN: 978-3-86488-019-3

## Abstract

Therapeutic drug monitoring (TDM) is the laboratory-based medical method of measuring concentrations of drugs in blood of patients to observe drug therapy. This method is used, if drugs, which have a narrow therapeutic range or may cause severe side effects, are used for treatment and have therefore to be applied very carefully. Results of this kind of measurements are concentration values of the drug, which need skilled interpretation, to deduce a reasonable recommendation for action.

Aims of the present work are the improvement of quality of laboratory reports and the facilitation of creating them. This is achieved through automation of routine tasks and the delivery of necessary information to the author of the laboratory report at the right place and right time.

The thesis at hand describes the planning, realization and utilization of three cross-linked information systems, specifically designed for therapeutic drug monitoring: a drug interaction database for psychotropic drugs (PsiacOnline), a semantic wiki which serves as a pharmacological database (OpenDrugWiki) and a laboratory information system for TDM laboratories (*KONBEST*).

The interpretation of drug concentrations is supported and eased substantially by the information systems described in the thesis and developed during the project. The resulting improved laboratory reports benefit the treating physician and after all, the treated patient, who can receive an individually adjusted therapy.

All three information systems are used successfully in a production environment in laboratories and hospitals in German speaking countries.



# Inhaltsverzeichnis

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
|          | <b>Abstract</b>   | <b>5</b>  |
| <b>1</b> | <b>Einleitung</b>   | <b>11</b> |
| 1.1      | Informationswissenschaftlicher Kontext                          | 11        |
| 1.2      | Fachlicher Kontext  | 14        |
| 1.3      | Umgesetzte Projekte   | 17        |
| 1.4      | Empirische Untersuchungen                                       | 18        |
| 1.5      | Methoden und Arbeitsweise                                       | 18        |
| 1.6      | Aufbau der Arbeit   | 19        |
| <b>2</b> | <b>Grundlagen der Pharmakotherapie</b>                          | <b>21</b> |
| 2.1      | Grundbegriffe der Pharmakologie                                 | 22        |
| 2.1.1    | Pharmakokinetik   | 22        |
| 2.1.1.1  | Freisetzung von Wirkstoffen                                     | 23        |
| 2.1.1.2  | Resorption in die Blutbahn                                      | 24        |
| 2.1.1.3  | Verteilung im Körper  | 24        |
| 2.1.1.4  | Metabolismus  | 24        |
| 2.1.1.5  | Ausscheidung  | 26        |
| 2.1.2    | Pharmakodynamik   | 26        |
| 2.1.3    | Pharmakogenetik   | 27        |
| 2.2      | Psychopharmakotherapie  | 28        |
| 2.3      | Therapeutisches Drug Monitoring                                 | 30        |
| 2.3.1    | Dosis, Konzentration, Wirkung                                   | 31        |
| 2.3.2    | Therapeutischer Referenzbereich                                 | 31        |
| 2.3.3    | Dosisbezogener Referenzbereich                                  | 32        |
| 2.3.4    | Neun-Felder-Tafel   | 33        |
| <b>3</b> | <b>Arzneimittel- und Laborinformationssysteme</b>               | <b>41</b> |
| 3.1      | Arzneimittelinformationssysteme                                 | 37        |
| 3.1.1    | Übersicht über deutschsprachige Arzneimittelinformationssysteme | 39        |
| 3.1.1.1  | Rote Liste  | 39        |
| 3.1.1.2  | Gelbe Liste   | 39        |
| 3.1.1.3  | Ifap-Index  | 40        |
| 3.1.1.4  | medIQ   | 42        |

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| 3.1.1.5  | arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank   | 43        |
| 3.1.1.6  | DIMDI  | 43        |
| 3.1.1.7  | Weitere Verzeichnisse  | 44        |
| 3.2      | Evaluation von Arzneimittelinformationssystemen für die<br>Psychiatrie in Bezug auf Wechselwirkungen | 44        |
| 3.2.1    | Methode  | 45        |
| 3.2.2    | Ergebnisse   | 47        |
| 3.2.3    | Diskussion   | 52        |
| 3.3      | Laborinformationssysteme   | 54        |
| 3.1      | Funktionen eines Laborinformationssystems  | 54        |
| 3.3.2    | Swisslab 2 am Universitätsklinikum Mainz   | 54        |
| 3.3.2.1  | Anforderung von Konzentrationsbestimmungen   | 55        |
| 3.3.2.2  | Auftragserfassung  | 56        |
| 3.3.2.3  | Befunderstellung   | 58        |
| 3.4      | Pharmakokinetik-Software   | 60        |
| 3.4.1    | Funktionalität   | 61        |
| 3.4.2    | Produktübersicht   | 61        |
| 3.4.2.1  | T.D.M.S 2000   | 61        |
| 3.4.2.2  | tdm for R  | 61        |
| 3.4.2.3  | PK-Sim <sup>®</sup>  | 62        |
| 3.4.2.4  | Kinetica   | 62        |
| 3.4.3    | Diskussion   | 63        |
| <b>4</b> | <b>Wissensbasierte Systeme in der Medizin</b>  | <b>69</b> |
| 4.1      | Grundlagen und Begriffe  | 65        |
| 4.1.1    | Wissensbasierte Systeme (WBS)  | 66        |
| 4.1.2    | Clinical-Decision-Support-Systeme (CDSS)   | 67        |
| 4.1.2.1  | Prothetische CDSS  | 68        |
| 4.1.2.2  | Instrumentelle CDSS  | 68        |
| 4.1.3    | Wissensrepräsentation  | 69        |
| 4.1.3.1  | Regeln   | 70        |
| 4.1.3.2  | Relationale Datenbanken  | 70        |
| 4.1.3.3  | Beschreibungslogiken   | 71        |
| 4.1.3.4  | Semantic-Web-Technologien und Ontologien   | 72        |
| 4.1.3.5  | Linked Data  | 72        |
| 4.1.3.6  | Arden Syntax   | 74        |
| 4.1.3.7  | Semantische Wikis  | 76        |
| 4.1.3.8  | Wissensakquisition, -management und -arten in der Medizin  | 78        |
| 4.1.4    | Medizinische Entscheidungen unter Unsicherheit<br>und das Bayes-Theorem                              | 80        |
| 4.2      | Probleme wissensbasierter Systeme in der Medizin   | 82        |

---

|          |   |            |
|----------|---|------------|
| 4.3      | Erfolgskriterien für wissensbasierte Systeme in der Medizin       | 83         |
| <b>5</b> | <b>Informationsmanagement im Labor</b>                            | <b>85</b>  |
| 5.1      | Der Arbeitsablauf im Labor  | 85         |
| 5.2      | Messwert-Interpretation und Befunderstellung                      | 87         |
| 5.3      | Befragung psychiatrischer TDM-Labore<br>im deutschsprachigen Raum | 89         |
| 5.3.1    | Methode   | 90         |
| 5.3.2    | Ergebnisse  | 91         |
|          | 5.3.2.1 Beschaffung aktueller wissenschaftlicher Information      | 92         |
|          | 5.3.2.2 Standardsoftware  | 96         |
|          | 5.3.2.3 Laborsoftware   | 97         |
|          | 5.3.2.4 Auftragsannahme, Befunderstellung und Befundzustellung    | 101        |
| 5.3.3    | Diskussion  | 104        |
| <b>6</b> | <b>Softwareengineering</b>  | <b>107</b> |
| 6.1      | Vorgehensmodell   | 107        |
| 6.2      | Entwicklungsumgebung und -werkzeuge                               | 108        |
| 6.2.1    | Entwicklungsumgebung als virtuelle Maschine                       | 108        |
| 6.2.2    | Versionsverwaltung mit SVN  | 108        |
| 6.2.3    | Bug- und Featuretracking mit trac                                 | 109        |
| 6.2.4    | Softwareentwicklung mit Eclipse                                   | 110        |
| <b>7</b> | <b>Projekte</b>   | <b>111</b> |
| 7.1      | Gesamtkonzept   | 111        |
| 7.2      | Projekt PsiacOnline   | 113        |
| 7.2.1    | Technische Umsetzung  | 114        |
| 7.2.2    | Inhalte   | 114        |
| 7.2.3    | Registrierung und Login   | 116        |
| 7.2.4    | Navigations- und Suchfunktionen                                   | 116        |
|          | 7.2.4.1 Suchfunktion  | 116        |
|          | 7.2.4.2 Wirkstoffe und Handelsnamen browsen                       | 117        |
|          | 7.2.4.3 Personalisierte „MeinPsiac“-Seite                         | 118        |
| 7.2.5    | Redaktionssystem  | 119        |
| 7.2.6    | Schnittstellen  | 120        |
| 7.3.     | Projekt OpenDrugWiki  | 120        |
| 7.3.1    | Technische Umsetzung  | 121        |
| 7.3.2    | Inhalte   | 121        |
|          | 7.3.2.1 Import der Inhalte  | 121        |
|          | 7.3.2.2 Export der Inhalte  | 122        |

---

|          |   |            |
|----------|---|------------|
| 7.4      | Projekt <i>KONBEST</i>  | 125        |
| 7.4.1    | Wesentliche Anforderungen an ein LIS für das TDM                | 125        |
| 7.4.1.1  | Integrierte Pharmakokinetik                                     | 126        |
| 7.4.1.2  | Vollständig anonymisiertes System                               | 126        |
| 7.4.1.3  | Webbasierte Bedienung   | 126        |
| 7.4.1.4  | Statistikfunktionen und Datenexport zur Auswertung              | 127        |
| 7.4.1.5  | Befundungsunterstützung   | 127        |
| 7.4.2    | Technische Umsetzung  | 127        |
| 7.4.3    | Auftragserfassung   | 128        |
| 7.4.4    | Laborworkflowmanagement   | 130        |
| 7.4.5    | Qualitätsmanagement   | 132        |
| 7.4.6    | Befundung   | 135        |
| 7.4.7    | Auswertemöglichkeiten, Informationsaufbereitung, Visualisierung | 140        |
| 7.4.7.1  | Neun-Felder-Tafel   | 142        |
| 7.4.7.2  | Excel/SPSS-Export   | 143        |
| 7.4.7.3  | Grafik Dosis/Konzentration (Querschnittbetrachtung)             | 143        |
| 7.4.7.4  | Grafik Zeit/Konzentration/Dosis (Längsschnittbetrachtung)       | 144        |
| <b>8</b> | <b>Diskussion und Ausblick</b>                                  | <b>147</b> |
| 8.1      | PsiaOnline  | 147        |
| 8.2      | OpenDrugWiki  | 149        |
| 8.3      | <i>KONBEST</i>  | 149        |
|          | <b>Literaturverzeichnis</b>                                     | <b>153</b> |
|          | <b>Anhang</b>   | <b>167</b> |
|          | Abbildungsverzeichnis   | 167        |
|          | Tabellenverzeichnis   | 171        |
|          | Abkürzungsverzeichnis   | 172        |
|          | Fragebogen zum Softwareeinsatz in TDM-Laboren                   | 174        |
|          | Danksagung  | 185        |

# 1 Einleitung

Die Nutzung von Informationssystemen unterschiedlichster Art ist in der Medizin heute Stand der Technik. Ausgehend von der Verwaltung der freien und belegten Betten einer Krankenhausstation, über die Erfassung und Abrechnung von erbrachten ärztlichen Leistungen, bis hin zur Auswahl geeigneter Medikamente durch den Arzt: An allen Stellen der medizinischen Versorgungskette nutzen Ärzte, Apotheker, Labormitarbeiter, Pflegepersonal und Krankenhausverwaltung inzwischen moderne Informations- und Kommunikationstechnik, um die Arbeitsprozesse effizient zu organisieren und die für ihre Tätigkeiten notwendigen Informationen zu beschaffen. Auch nahezu jeder niedergelassene Hausarzt setzt inzwischen zur Praxis- und Patientenverwaltung, zur Medikamentenauswahl und zur Rezepterstellung Software ein.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit wissensbasierten Systemen an der Schnittstelle zwischen medizinischer Forschung und Routine in der medikamentösen Behandlung psychiatrischer Erkrankungen, der Psychopharmakotherapie. Die Ergebnisse der Arbeit sind jedoch nicht auf die psychiatrische Behandlung beschränkt, sie lassen sich auch auf die Pharmakotherapie in anderen Bereichen übertragen.

## 1.1 Informationswissenschaftlicher Kontext

So selbstverständlich Informations- und Kommunikationstechnik heute in Krankenhäusern, Apotheken, Laboren und Arztpraxen genutzt wird, so wenig erfolgreich waren die ersten Versuche, medizinische Expertensysteme in der klinischen Praxis zu verankern.

Allein der Begriff Expertensystem hat seit dem Scheitern vieler Ansätze der sogenannten Künstlichen Intelligenz (KI) ein eher angestaubtes bis schlechtes Image. Deshalb ist man dazu übergegangen, lieber von wissensbasierten Systemen, Entscheidungsunterstützungssystemen (EUS) oder, im englischsprachigen Raum, Decision Support Systems (DSS) zu sprechen. Die Begriffe deuten bereits an, dass es um die Unterstützung des Arztes oder

Labormitarbeiters bei seiner Entscheidung geht und nicht darum, ihm die Entscheidung abzunehmen oder ihn durch eine Maschine zu ersetzen. Die Begriffe „wissensbasiertes System“ und „Entscheidungsunterstützungssystem“ (EUS) bzw. „Decision-Support-System“ (DSS) werden deshalb auch im Rahmen dieser Arbeit dem Begriff „Expertensystem“ vorgezogen.

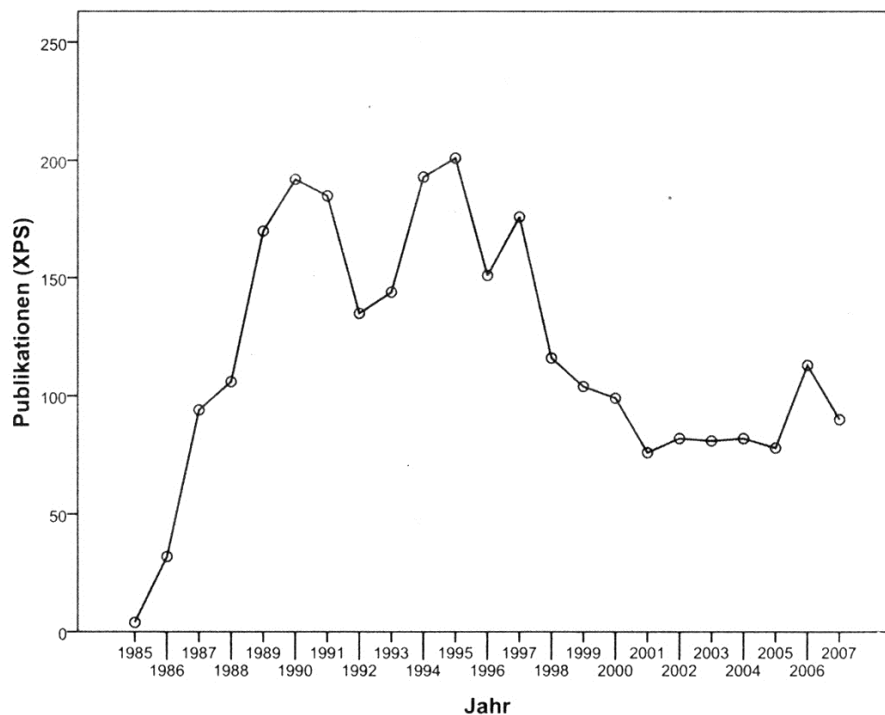


Abb. 1 Publikationstätigkeit (Anzahl Veröffentlichungen pro Jahr) zum Thema Expertensysteme (Medline-Suche mit dem MeSH-Term „Expert Systems“) in den Biowissenschaften (Quelle: Spreckelsen et al. 2009: S. 3)

Medizinische Entscheidungsunterstützungssysteme existieren in verschiedenen Ausprägungen seit den 1970er Jahren, doch erst in den vergangenen zehn Jahren wurden sie im Rahmen der angesprochenen stark zunehmenden Verbreitung von Labor-, Klinik- und Praxisinformationssystemen vielfach modular integriert. Dadurch ist die Akzeptanz bei den Nutzern deutlich gestiegen (Spreckelsen et al. 2009: S. 2).

Aus informationswissenschaftlicher Sicht könnte man auch reine Informationssysteme, die Daten oder aufbereitete Informationen zur Verfügung stellen, den Entscheidungsunterstützungssystemen zuordnen. Erst durch eine

ausreichende Versorgung mit Informationen können, zusammen mit fachlicher Expertise, fundierte Entscheidungen getroffen werden.

Im Rahmen der medikamentösen Behandlung von Krankheiten wurden bereits zahlreiche Systeme mit unterschiedlichem Erfolg in der Praxis getestet. Einige Beispiele werden in Kapitel 4 dargestellt.

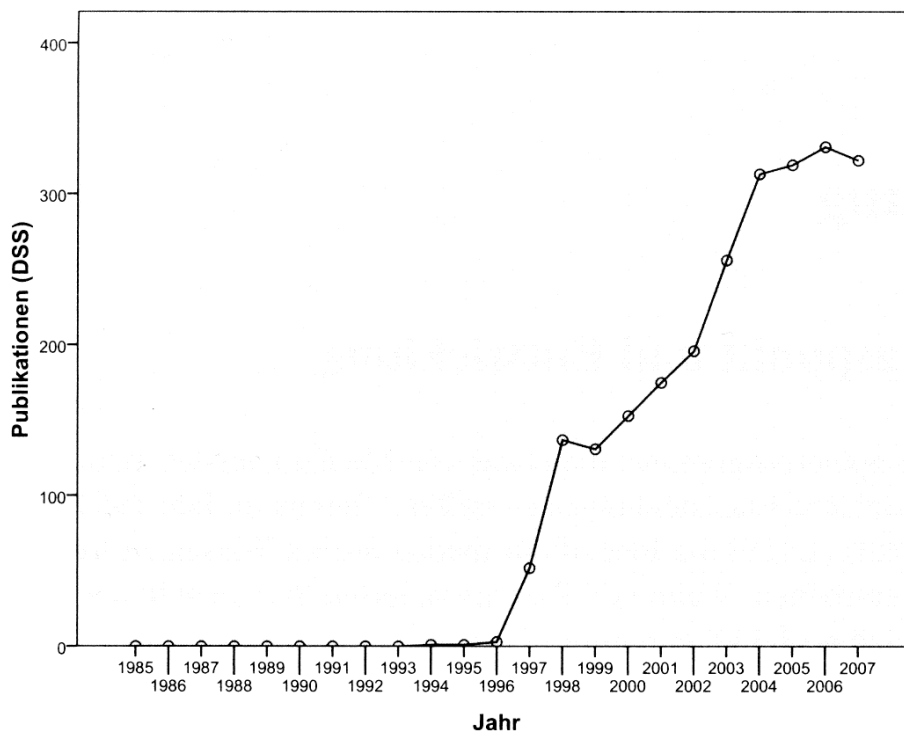


Abb. 2 Publikationstätigkeit (Anzahl Veröffentlichungen pro Jahr) zum Thema Entscheidungsunterstützungssysteme (Medline-Suche mit dem MeSH-Term „Decision Support Systems, Clinical“) (Quelle: Spreckelsen et al. 2009: S. 2)

Die Informationswissenschaft als „Aspektwissenschaft“ (Brückenwissenschaft) (Zimmermann 1981) und als „Anwendungswissenschaft“ (Zimmermann 1981) beschäftigt sich mit der Errichtung und Evaluation von wissensbasierten Systemen im Rahmen eines bestimmten Anwendungskontexts. Dabei stehen die aufgabenangemessene und ergonomisch sinnvolle Umsetzung im Vordergrund. Der fachliche Hintergrund wird in Zusammenarbeit mit den inhaltlich Verantwortlichen der jeweiligen Anwendungsdomäne erarbeitet. Die ausführliche Erarbeitung des fachlichen Hintergrundes ist not-

wendig, um derartige Systeme nicht nur gut nutzbar, sondern auch fachlich korrekt umsetzen zu können.

## 1.2 Fachlicher Kontext

Gerade in der Pharmakotherapie können Informationssysteme dem Arzt helfen, bessere Behandlungsentscheidungen zu treffen, indem sie ihn mit notwendigen Informationen über Medikamente unterstützen. Die Kenntnis von eventuellen Nebenwirkungen (unerwünschte Arzneimittelwirkungen, UAW), Kontraindikationen und Wechselwirkungen (Interaktionen) sind unerlässlich um den Patienten vor Schädigungen durch Medikamente zu bewahren und ein entsprechend dem Stand der Forschung optimales Behandlungsergebnis zu erreichen.

Bei über 8000 in Deutschland zugelassenen Präparaten (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. 2011) kann kein Arzt alle bekannten Neben- und Wechselwirkungen jedes Medikaments im Gedächtnis haben. Bisher wurden und werden deshalb von Ärzten gedruckte Nachschlagewerke, wie die bekannte *Rote Liste* (Rote Liste Service GmbH) oder andere vergleichbare Werke genutzt. Vor allem in Krankenhäusern, aber auch in Praxen niedergelassener Ärzte, kommen inzwischen natürlich auch ihre elektronischen Pendant zum Einsatz. Mit der momentan stark forcierten Einführung der elektronischen Patientenakte (EPA) und der Integration von Wechsel- und Nebenwirkungsdatenbanken in diese Systeme können diese Informationen dem Arzt bereits zum Zeitpunkt der Verordnung zur Verfügung stehen.

In der pharmakotherapeutischen Behandlung psychiatrischer Patienten ist in Bezug auf die Arzneimittelsicherheit besondere Vorsicht geboten, da Psychopharmaka im wohl wichtigsten, aber noch am wenigsten verstandenen Organ unseres Körpers – dem Gehirn – wirken. Dort, aber auch in anderen Organen, wie Leber oder Niere können sie bei falscher Anwendung großen Schaden anrichten. Auch sind Kombinationstherapien in der Psychiatrie eher die Regel als die Ausnahme (Zacher 2006).

Da sich Medikamente auf verschiedene Weise gegenseitig in ihrer Wirkung und Stoffwechselung beeinflussen können, kommt – wie auch in der inneren Medizin, etwa bei Medikamenten für Herz-Kreislauf-Erkrankungen – die Methode des *therapeutischen Drug Monitoring* (TDM) zum Einsatz.

TDM bedeutet, die Wirkstoffspiegel verschiedener Medikamente im Blut von Patienten bei Bedarf oder regelmäßig zu messen. Diese Überwachung ermöglicht es, die Wirkung der Medikamente besser zu steuern und mögliche Wechsel- und Nebenwirkungen erkennen und vermeiden zu können. Liegt beispielsweise ein gemessener Wert außerhalb des für die verabreichte Dosis erwarteten Werts, so wird versucht, eine Erklärung für diese Abweichung zu finden und die Dosis dementsprechend anzupassen oder das Medikament zu wechseln. Die Gründe für Abweichungen können dabei vielfältig sein.

Die Tätigkeit des Labormediziners oder -pharmazeuten besteht also im Wesentlichen darin, die im Labor gemessenen Werte im Kontext der Informationen, die über den Patienten und die ihm verabreichten Medikamente vorliegen, zu interpretieren. Meist wird das TDM angewandt, weil Patient oder behandelnder Arzt unzureichende oder aber unerwünschte Arzneimittelwirkungen bemerken und deren Ursachen feststellen möchten. Die Aufdeckung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen bringt für den einzelnen Patienten eine direkte Verbesserung der medikamentösen Therapie. Nicht nur können diese unerwünschten Arzneimittelwirkungen verhindert, es können auch bekannte und erwünschte Arzneimittelwechselwirkungen genutzt werden, um die Wirkung eines Medikaments zu steigern.

Die individuelle Verbesserung der medikamentösen Therapie steht bei der Anwendung des TDM also klar im Vordergrund. Die im Rahmen des TDM erhobenen Massendaten sind aber auch für die Forschung interessant.

Die pharmazeutische Forschung findet vor der Markteinführung eines neuen Medikaments im Wesentlichen im Rahmen der Wirkstoffentwicklung in der Industrie statt. Bis zur Zulassung und Markteinführung sind umfangreiche klinische Studien erforderlich. Aber auch mit diesen gesetzlich vorgeschriebenen Sicherheitsmaßnahmen können Kontraindikationen oder Neben- und Wechselwirkungen nicht immer zuverlässig festgestellt werden, wie einige katastrophale Fälle der Arzneimittelgeschichte, wie der Contergan-Skandal<sup>1</sup> oder der Test eines Medikaments in Großbritannien 2005 (cf. Viciano 2006), belegen.

---

<sup>1</sup> Contergan ist der Handelsname des Wirkstoffs Thalidomid, eines Schlaf- und Beruhigungsmittels, welches von 1957 bis 1961 in Deutschland vertrieben wurde. Es wurde auch Schwangeren gegen Übelkeit verordnet und wurde als sehr sicher eingestuft. In der Folge traten Dysmelien (Fehlbildungen von Gliedmaßen) und Aplasien (Fehlen von Gliedmaßen) bei den Neugeborenen auf. Je nach Quelle gab es 5000 bis 10000 Betroffene von denen die Hälfte bereits verstorben ist (BCG – Bund Conterganschädigter und Grünenthalopfer e.V.; Grünenthal GmbH 2011b).

Eine Ursache sind die relativ geringen Fallzahlen, welche durch die gesetzlichen Regelungen vorgeschrieben sind. Auch entsprechen die Studienbedingungen nicht der Realität der späteren Behandlung. So müssen die Studienteilnehmer sehr genau ausgewählt werden und der Medikamenteneinsatz erfolgt stark kontrolliert. Ausgenommen von Arzneimittelstudien sind in Deutschland beispielsweise Kinder und Schwangere. Auch können nicht alle möglichen Kombinationen mit anderen Medikamenten getestet werden. In der Kritik steht auch die Finanzierung von Arzneimittelstudien durch die Herstellerfirmen (Schott et al. 2010a; Schott et al. 2010b).

Der spätere Routineeinsatz von Medikamenten kann also trotz der in Deutschland seit dem Contergan-Skandal stark verschärften Zulassungsbedingungen (Grünenthal GmbH 2011a) nach wie vor unerwünschte Wirkungen von Arzneimitteln oder auch das Fehlen der versprochenen Wirkung zeigen, er kann aber auch neue Erkenntnisse für die Verbesserung von Arzneimitteln und deren Einsatz liefern.

Wie schwierig es sein kann, die Wirkung von Medikamenten zu beurteilen, zeigt die relativ junge Gattung der Antidementiva. Der langjährige Einsatz bei an sich gesunden Menschen mit einer Alzheimerdisposition soll einer späteren Erkrankung dieser Menschen vorbeugen. Um die Wirksamkeit tatsächlich belegen zu können, wären also langjährige Untersuchungen an einer großen Zahl von gesunden Menschen erforderlich. Dies kann aber im Rahmen von klinischen Studien nicht geleistet werden (Bundesärztekammer. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft 2004: S. 176).

Als ergänzende Methode zu den Studien im Rahmen der Zulassung von Medikamenten ist die Erhebung von Routinedaten über Patienten und Medikamente daher ein wichtiger Teil der pharmazeutischen Forschung. Jedoch treten hier Probleme auf, die als komplementär zu jenen kontrollierter Studien gesehen werden können: Die Patienten sind in Bezug auf Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen sehr verschieden, sie haben sehr unterschiedliche Krankheitsbilder, bekommen oft eine Vielzahl verschiedener Medikamente und sind unterschiedlich lange in Behandlung. Auch kann die Qualität der erhobenen Daten sehr unterschiedlich sein. Obwohl es sich um Routinedaten handelt, die hinsichtlich Validität und Vergleichbarkeit kritisch zu bewerten sind, führen diese Daten dennoch oft zur Entdeckung unerwünschter Neben- und Wechselwirkungen.

Die ständige Überwachung der Arzneimittelsicherheit nach der Marktzulassung eines Medikaments wird als Pharmakovigilanz(-forschung) bezeichnet. Die WHO definiert Pharmakovigilanz wie folgt:

“Pharmacovigilance is the science and activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any other possible drug-related problems.” (World Health Organization 2002: S. 7)

Die deutsche Ärzteschaft hat sich in ihrer Berufsordnung verpflichtet, unerwünschte Arzneimittelwirkungen bzw. schon den Verdacht auf solche an die Bundesbehörden Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und Paul-Ehrlich-Institut zu melden. Die Europäische Union ist ihrerseits tätig geworden und hat mit *EudraVigilance* ein europaweites Pharmakovigilanz-System geschaffen, an das die Bundesbehörden UAWs weitermelden (European Medicines Agency 2007).

### 1.3 Umgesetzte Projekte

Die Hauptmotivation des Einsatzes von informations- und wissensbasierten Systemen ist aus medizinischer Sicht die Verbesserung des Angebots an Arzneimittelinformationen zur Erhöhung von Therapiequalität und Arzneimittelsicherheit.

Dieser Motivation wurde durch die Konzeption und die Umsetzung einer öffentlich zugänglichen Wechselwirkungsdatenbank für die Psychiatrie (Projekt PSIAC, siehe Kapitel 7.2) im Rahmen dieser Arbeit Rechnung getragen, zunächst als CD-ROM-Version (Hiemke et al. 2006), dann ab 2006 auch als online nutzbares Informationssystem. Bis April 2009 war PsiacOnline kostenfrei zugänglich, seitdem wird das System vom Springer Medizin Verlag vertrieben und erreicht mit Stand September 2011 rund 3000 zahlende Nutzer. Es beinhaltet zu diesem Stand ca. 7000 Wechselwirkungsbeschreibungen zwischen 1000 Wirkstoffen und wird von sechs Autoren an verschiedenen Standorten gepflegt.

Die wissenschaftliche Zusammenarbeit von Autoren, die als Experten in verschiedenen Disziplinen gelten und von verschiedenen Standorten aus Texte gemeinsam erstellen, ist ein Teilaspekt, der bei der Weiterentwicklung von PsiacOnline eine wesentliche Rolle spielt.

Diesem Aspekt wurde schließlich in der prototypischen Umsetzung eines Semantischen Wikis für medizinische und pharmakologische Informationen Rechnung getragen (Projekt OpenDrugWiki, siehe Kapitel 7.3). Das Wiki kann zukünftig als Autorensystem für die Daten und Informationen, welche

in anderen Informationssystemen, wie PsiacOnline, genutzt werden sollen, dienen.

Eines der Informationssysteme, welches die pharmakologischen Daten des Wiki nutzen kann, ist ein ebenfalls im Rahmen des Promotionsvorhabens entwickeltes webbasiertes Laborinformationssystem (LIS) für TDM-Labore (Projekt *KONBEST*, siehe Kapitel 7.4). Dieses System ist im Regelbetrieb im TDM-Labor am Klinikum der Universität Regensburg eingeführt.

Es bietet neben den notwendigen Workflow-Funktionen für den Laboralltag auch die strukturierte, datenschutzgerechte Sammlung, Aufbereitung, Darstellung und den Export der anfallenden Routinedaten für die Forschung.

Neu an diesem System ist die Möglichkeit, textuelle Laborbefunde teilautomatisiert unter Zuhilfenahme von Textbausteinen, Informationen aus dem semantischen Wiki und automatisch durchgeführten Berechnungen erstellen zu können.

So ergibt sich insgesamt eine vernetzte Struktur, die jederzeit um zusätzliche neue und bestehende Systeme erweitert werden kann, welche die gemeinschaftlich gepflegten Daten nutzen oder neue Datenquellen anbieten.

## 1.4 Empirische Untersuchungen

Es wurden zwei Untersuchungen während der Projektlaufzeit durchgeführt, die die Notwendigkeit und den Nutzen der umgesetzten Projekte belegen:

Eine vergleichende Untersuchung der inhaltlichen Qualität von PsiacOnline und anderen Wechselwirkungsdatenbanken als eigenständige Dissertation an der Universität Mainz (siehe Kapitel 3.2) und eine im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführte Fragebogenstudie in TDM-Laboren im deutschsprachigen Raum (siehe Kapitel 5.3).

## 1.5 Methoden und Arbeitsweise

Basierend auf Entstehungsgeschichte und Einbettung der Projekte in den medizinischen Routinebetrieb wurde für die drei Teilprojekte die Software-

Engineering-Methode des „Evolutionären Prototyping“ gewählt, welche kurze Entwicklungszyklen und laufende Anwendungstests beinhaltet (Schröder 2008: S. 6; Mayr 2005: S. 91–92).

Die Anforderungen wurden dabei in enger persönlicher Absprache mit den beteiligten Projektpartnern definiert und laufend angepasst. Die technische Evaluation und Implementierung des semantischen Wikis wurde im Rahmen einer Masterarbeit am Lehrstuhl für Informationswissenschaft der Universität Regensburg durchgeführt.

## 1.6 Aufbau der Arbeit

Im ersten Teil der Arbeit wird beschrieben, wie die Anwendungsdomäne beschaffen ist, welche den Hintergrund dieser Arbeit bildet. Es wird zunächst eine kurze Einführung in die Pharmakotherapie, speziell die Psychopharmakotherapie und das therapeutische Drug Monitoring (TDM) gegeben.

Anschließend werden Arbeitsablauf und Informationsbedarfe in einem TDM-Labor dargestellt und mit gängigen Modellen aus der Informationswissenschaft verglichen.

Es folgt die Beschreibung des Standes der Technik bei Arzneimittelinformationssystemen, Laborinformationssystemen und Pharmakokinetik-Software, welche als täglich genutztes Werkzeug im TDM-Labor zum Einsatz kommen.

Mit einer Erläuterung des Standes der Technik von semantischen Wikis und den im nachfolgenden Praxisteil eingesetzten Softwareengineering-Methoden schließt der Theorie-Teil ab.

Im zweiten Teil der Arbeit folgt eine Darstellung des erarbeiteten Konzepts für die Implementierung des auf Wechselwirkungen ausgerichteten Arzneimittelinformationssystems PsiacOnline, des Laborinformationssystems *KONBEST* für TDM-Labore und des semantischen OpenDrugWiki als Datenbasis für die beiden Systeme PsiacOnline und *KONBEST*. Nachfolgend wird der aktuelle Stand der Umsetzung des beschriebenen Konzepts dargestellt.

Im letzten Teil werden die beiden ergänzenden Untersuchungen vorgestellt. Zum aktuellen Stand des Einsatzes von Informationssystemen in TDM-Laboren im deutschsprachigen Raum wurde im Rahmen dieser Arbeit

eine Fragebogenstudie als Vollerhebung unter allen TDM-Laboren, welche im Verband der AGTDM der AGNP organisiert sind, durchgeführt. Die zweite Studie wurde 2008 am Universitätsklinikum Mainz angefertigt. Im Rahmen dieser Studie wurden vier Arzneimittelinformationssysteme bezüglich der Vollständigkeit ihrer Wechselwirkungsinformationen evaluiert. Sie geht ansatzweise auch auf Fragen der Benutzungsfreundlichkeit im klinischen Alltag ein.

## 2 Grundlagen der Pharmakotherapie

Die heilende, lindernde oder vorbeugende Behandlung von Krankheiten mit Hilfe von Medikamenten wird Pharmakotherapie (griechisch: *pharmakon*: Heilmittel; *therapia*: Pflege) genannt (Lemmer et al. 2010).

Jede medikamentöse Therapie kann mit Nebenwirkungen verbunden sein. So treten nach einer Metastudie von Lazarou 1998 durchschnittlich bei 6,7% der Krankenhausaufenthalte schwerwiegende und unerwünschte Begleiterscheinungen bei der Behandlung mit Medikamenten auf (Lazarou et al. 1998).

Eine wichtige Form der Begleiterscheinung ist die Arzneimittelwechselwirkung, in der Fachsprache Arzneimittelinteraktion oder auch Wirkstoff-Wirkstoff-Interaktion genannt. Die Definition einer Arzneimittelwechselwirkung nach Hiemke 2008 in (Schneider et al. 2008) lautet wie folgt:

„Wenn sich die Wirkung eines Medikaments durch die Zugabe eines anderen ändert, liegt eine Arzneimittelwechselwirkung vor. Diese kann therapeutisch nützlich sein, wenn dadurch eine Wirkpotenzierung erzielt wird, doch sie kann auch schädlich sein, wenn sie eine Intoxikation verursacht. Dies muss vermieden werden.“ (Schneider et al. 2008: S. 128)

Die Definition zeigt, dass es positive Arzneimittelinteraktionen gibt, die erwünscht sind, und negative, die vermieden werden müssen.

Um unerwünschte Neben- und Wechselwirkungen möglichst zu minimieren, gilt es, die Pharmakotherapie nach bestimmten Leitlinien und genau abgestimmt auf den jeweiligen Patienten einzusetzen. Dies wird als „rationale“ Pharmakotherapie beschrieben. Ein weiteres Ziel dieser rationalen Pharmakotherapie ist die Senkung von Arzneimittelkosten (Beyer et al. 2009).

Als Ziele einer rationalen Pharmakotherapie postuliert die WHO, dass „Patienten die für sie geeigneten Medikamente in einer individuell zweckmäßigen Dosis über einen angemessenen Zeitraum erhalten, zu möglichst geringen Kosten für sie und die Gemeinschaft“ (WHO nach Beyer et al. 2009).

Um zu verstehen, wie Neben- und Wechselwirkungen im Allgemeinen zustande kommen können, werden nun die grundlegenden pharmakologischen Begriffe und die Abläufe im menschlichen Körper nach der Einnahme von Medikamenten dargestellt.

## 2.1 Grundbegriffe der Pharmakologie



Abb. 3 Rudolf Buchheim (Quelle: Rudolf-Buchheim-Institut für Pharmakologie 2010)

Bereits einer der ersten Pharmakologen, Rudolf Buchheim (1820–1879), unterscheidet in der Pharmakologie zwei Ebenen, welche heute als Pharmakokinetik und als Pharmakodynamik bezeichnet werden (Aktories et al. 2009: S. 1).

Zunächst gilt es die Pharmakokinetik zu betrachten, welche die Verarbeitung eines Wirkstoffs im Lebewesen von der Einnahme bis zur Ausscheidung umfasst, ohne dabei die Wirkung des Medikaments einzubeziehen. Die Wirkung (Effekt) und die Wirkungsweise (Mechanismus) werden anschließend in der Pharmakodynamik behandelt (siehe Kapitel 2.1.2). Relativ jung ist der neue Bereich der Pharmakogenetik, welcher auf beiden Ebenen – also Pharmakokinetik und -dynamik – die interindividuellen Unterschiede zwischen Menschen mit verschiedener genetischer Disposition umfasst.

Alle drei Ebenen müssen betrachtet werden, wenn Nebenwirkungen und Wechselwirkungen zwischen verabreichten Medikamenten vermutet werden.

Alle drei Ebenen müssen betrachtet werden, wenn Nebenwirkungen und Wechselwirkungen zwischen verabreichten Medikamenten vermutet werden.

### 2.1.1 Pharmakokinetik

Als Pharmakokinetik wird der gesamte Prozess von der Einnahme eines Medikaments über die Verstoffwechslung (Metabolismus) im Körper bis hin zur Ausscheidung aus dem Körper bezeichnet.

Lüllmann definiert in seinem Lehrbuch „Toxikologie und Pharmakologie“ den Begriff Pharmakokinetik wie folgt:

„Die Vorgänge, die nach Gabe eines Medikamentes ablaufen und die zeitlichen Änderungen seiner Konzentration [...] bestimmen, werden unter dem Begriff der Pharmakokinetik zusammengefasst. [...] Die Pharmakokinetik ist also der Zweig der Pharmakologie, der sich mit den zeitlichen Änderungen der Pharmakon-Konzentrationen in den verschiedenen Kompartimenten des Organismus befasst.“ (Lüllmann et al. 2006: S. 19–20)

Die Betrachtung der Pharmakokinetik eines Wirkstoffs ist wichtig, beispielsweise um eine unterschiedliche Konzentration des Wirkstoffs im Blut verschiedener Patienten, welche die gleiche Dosis erhalten, erklären zu kön-

nen. In der Regel geht mit einer unterschiedlichen Konzentration auch eine unterschiedliche Wirksamkeit einher (Lüllmann et al. 2006: S. 20).

Das sog. LADME-Modell (Liberation, Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) versucht den Prozess im Körper eines Säugetiers vollständig zu beschreiben (siehe Abbildung 4).

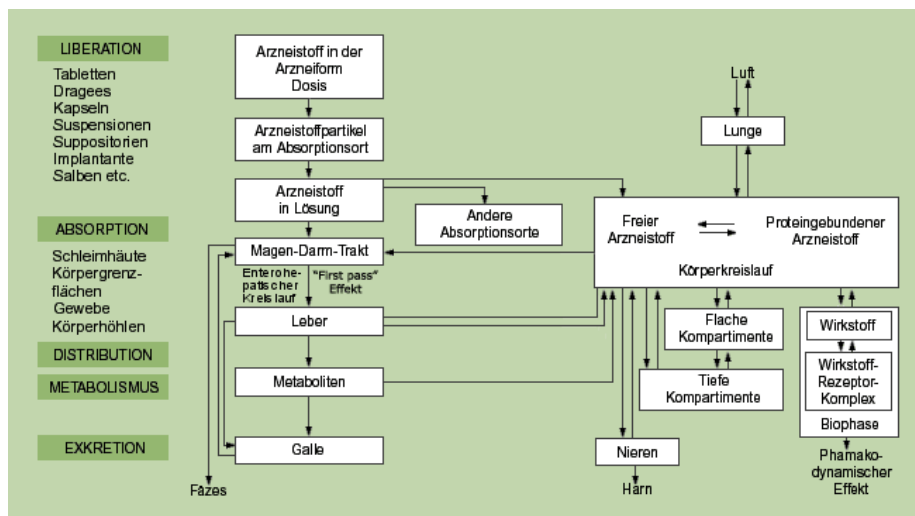


Abb. 4 Der LADME-Prozess (Quelle: Gauglitz et al.)

Nachfolgend werden die einzelnen Schritte dieses Prozesses genauer erläutert. Besonderes Augenmerk wird dabei auf den Metabolismus (Verstoffwechslung) von Medikamenten gelegt, da die Metaboliten (Stoffwechselprodukte) in der Psychopharmakotherapie eine wichtige Rolle spielen und die Art und Weise der Verstoffwechslung verschiedener gleichzeitig verabreichter Medikamente der wesentliche Grund für pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen ist.

### 2.1.1.1 Freisetzung von Wirkstoffen

Die Freisetzung (Liberation/Drug Release) des jeweiligen Wirkstoffs aus der Galenik<sup>2</sup> ist der erste Schritt nach der Einnahme eines Medikaments. Die

<sup>2</sup> Galenik (nach dem griechischen Arzt Claudius Galenus, 129–199 n. Chr.) ist die Lehre von den Arzneiformen und der Herstellung von Fertigarzneimitteln aus Einzelbestandteilen, wie Wirk- und Hilfsstoffen. Die verschiedenen Arzneiformen werden auch als Darreichungsformen bezeichnet (Legrum 2000: S. 71–72).

Freisetzung beeinflusst die nachfolgende Resorption und damit die sog. Bioverfügbarkeit eines Medikaments in der jeweiligen Darreichungsform erheblich. Dieser Modellschritt entfällt nur bei Vorliegen des Medikaments in Reinform (sog. „molekular-disperse Verteilung“), also beispielsweise bei direkter Injektion in den Blutkreislauf (Gauglitz et al.).

#### *2.1.1.2 Resorption in die Blutbahn*

Unter Resorption versteht man die Aufnahme des Wirkstoffs in die Blutbahn. Dabei kann die Aufnahme je nach Applikation des Wirkstoffs aus dem Magen-Darm-Trakt (orale Gabe), über die Haut (zum Beispiel über ein Pflaster) oder rektal erfolgen. Die Aufnahme erfolgt über Diffusions- und Transportprozesse wobei die Resorptionsgeschwindigkeit von verschiedenen Faktoren, wie Größe, Wasserlöslichkeit oder anderen abhängt (Gauglitz et al.).

#### *2.1.1.3 Verteilung im Körper*

Nach der Aufnahme des Wirkstoffs in die Blutbahn wird der Wirkstoff im Körper verteilt und an den Wirkungsort transportiert. Die ausreichende und rasche Verfügbarkeit eines Wirkstoffs im Körper spielt eine wesentliche Rolle für dessen Wirksamkeit. Dabei ist es ebenso wichtig, dass der Wirkstoff nicht zu schnell freigesetzt wird, da dies zu Nebenwirkungen führen kann.

Die sogenannte Bioverfügbarkeit gibt mit einem Wert zwischen 0 und 1 die relative Verfügbarkeit eines Wirkstoffs im Körper verglichen mit einer intravenösen Gabe an:

„Unter Bioverfügbarkeit wird der Teil der applizierten Arzneistoffdosis verstanden, der systemisch verfügbar wird.“ (Lüllmann et al. 2001: S. 42)

#### *2.1.1.4 Metabolismus*

Die Stoffwechselfvorgänge in einem Lebewesen werden zusammengefasst als Metabolismus bezeichnet:

„Metabolismus (Stoffwechsel) ist die Bezeichnung für die Gesamtheit der in einem Lebewesen ablaufenden Prozesse, die zur Aufrechterhaltung der Lebensvorgänge notwendig sind.“ (Gauglitz et al.)

Einer der wichtigsten Schritte für die Untersuchung der Wirkungsweise von Medikamenten ist die chemische Umwandlung des Wirkstoffs im mensch-

lichen Körper. Diese Umwandlung durch Stoffwechselfvorgänge kann mehrstufig und sehr komplex von statten gehen. Sie wird auch als Biotransformation bezeichnet (Gauglitz et al.).

Die Biotransformation läuft normalerweise in der Leber in zwei Schritten ab. Der erste Schritt ist die sogenannte Phase-I-Reaktion, in der der Wirkstoff durch Oxidation, Einführung von Hydroxy-Gruppen oder Hydrolyse in seiner Struktur verändert wird. Für die oxidative Umsetzung sind Cytochrom P450-Enzyme verantwortlich, die bei der Interaktionspharmakologie eine wesentliche Rolle spielen (Lüllmann et al. 2006: S. 31).

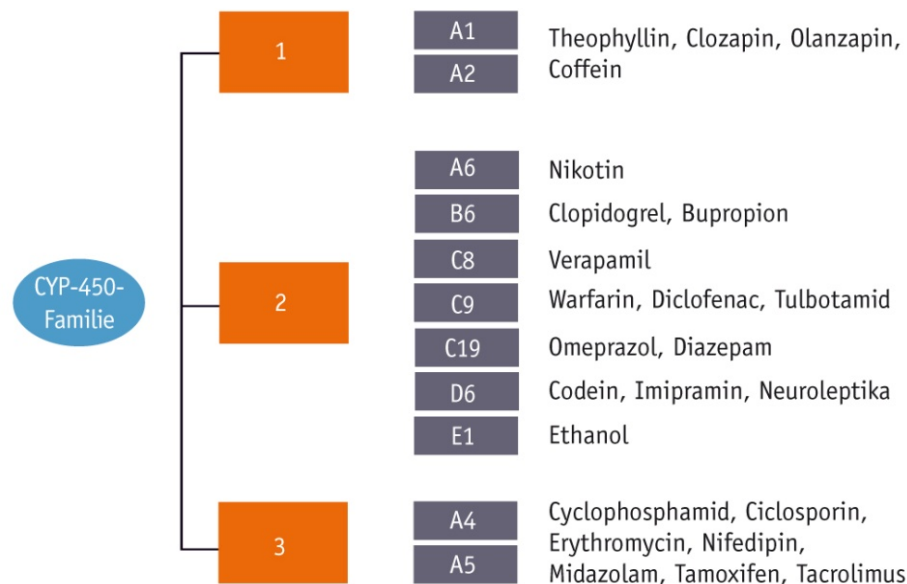


Abb. 5 Systematik der CYP450-Isoenzyme: Die orange hinterlegte Zahl bezeichnet die Genfamilie, der grau hinterlegte Buchstabe die Subfamilie und die nachfolgende Zahl die Isoform. Rechts sind jeweils Beispiele von Stoffen, welche Substrate der Isoenzyme sind. (Quelle: Greiner 2009)

In einem zweiten Schritt werden aus den entstandenen Reaktionsprodukten Verbindungen mit körpereigenen Stoffen gebildet. Diese können dann leichter ausgeschieden werden.

Je nach Medikament können bei der Metabolisierung aus dem gegebenen Stoff erst die eigentlich wirksamen Substanzen entstehen – man spricht dann von Bioaktivierung, allerdings können auch ursprünglich nicht-toxische Substanzen in Giftstoffe umgewandelt werden (Biotoxifizierung) (Gauglitz et al.).

### 2.1.1.5 Ausscheidung

Die Ausscheidung ist der letzte Schritt und sorgt für die Elimination von Stoffen aus dem Körper. Die in der Leber metabolisierten Substanzen sowie direkt ausscheidbare Stoffe werden über die Niere, die Galle und den Darm ausgeschieden. Auch andere Organe wie Lunge, Speicheldrüsen, Hautdrüsen und Brustdrüsen können der Ausscheidung aus dem Körper dienen.

## 2.1.2 Pharmakodynamik

Die Pharmakodynamik befasst sich mit der Wirkung von Medikamenten. Diese umfasst sowohl den ausgelösten Effekt, als auch die biochemische Art und Weise, in der der Effekt zustande kommt:

„Der von Pharma und dynamis (griechisch: *dynamis*: Kraft) abgeleitete Begriff Pharmakodynamik beschreibt die Lehre von den Einflüssen eines Arzneistoffes auf den Organismus. [...] Dabei werden die Veränderungen im Organismus durch das Einwirken eines Arzneistoffes untersucht. Die Pharmakodynamik beschreibt warum, wo und wie ein Wirkstoff mit seinen Zielstrukturen wechselwirkt. Außerdem analysiert die Pharmakodynamik den Zusammenhang zwischen der Wirkung eines Arzneistoffes und seiner chemischen Struktur sowie dessen Dosierung.“ (Gauglitz et al.)

Es gibt verschiedene Mechanismen, durch welche ein Pharmakon seine Wirkung im Körper entfaltet. Im Wesentlichen sind dies nach (Mutschler et al. 2005) die folgenden:

- Wechselwirkung mit Rezeptoren (Stimulation, Blockade)
- Beeinflussung der Enzymaktivität (Aktivierung, Hemmung)
- Beeinflussung spannungsabhängiger Ionenkanäle (Öffnung, Blockade)
- Beeinflussung von Transportsystemen
- Hemmung von Biosynthesen in Mikroorganismen

Im Falle von Psychopharmaka ist das Wirkprinzip fast immer eine Wechselwirkung mit Rezeptoren im zentralen Nervensystem (ZNS), bei Antidepressiva ist es häufig eine Rückaufnahmehemmung der Botenstoffe Serotonin und/oder Noradrenalin, welche für die Wirkung des Medikaments verantwortlich ist (Schneider et al. 2008).

Durch synergistische Wirkung kann sowohl bei gleichem als auch bei unterschiedlichem Wirkmechanismus (zum Beispiel Sertralin und Tranylcypromin) eine Verstärkung der Wirkung bei gleicher Dosis der Medikamente erfolgen. Aber auch eine Wirkungsabschwächung, wie zum Beispiel bei

der gleichzeitigen Gabe von Amisulprid und Lisurid (Haen 2005b), kann auf pharmakodynamischem Wege erfolgen.

### 2.1.3 Pharmakogenetik

Sowohl Pharmakokinetik als auch Pharmakodynamik können von einer individuell verschiedenen genetischen Disposition beeinflusst werden. Die Wirkung von Medikamenten kann auch deshalb eine hohe interindividuelle Variabilität aufweisen.

Pharmakogenetische Tests (Genotypisierung) können genetische Dispositionen nachweisen, welche beispielsweise die Metabolisierung von Medikamenten über Unterschiede in der produzierten Menge und Qualität der Isoenzyme CYP2C9, CYP2C16 und CYP2D6 in der Leber beeinflusst. Bei hoher Produktion dieser Enzyme erfolgt ein schnellerer Abbau der Wirkstoffe, welche durch diese Isoenzyme metabolisiert werden, bei niedriger Produktion erfolgt ein langsamerer Abbau. Es erfolgt also eine Beeinflussung der Pharmakokinetik (Frölich et al. 2003: S. 89). Um die Relevanz dieser Thematik deutlich zu machen, sei an dieser Stelle erwähnt, dass 25% der in Deutschland verwendeten Wirkstoffe unter anderem über das Isoenzym CYP2D6 verstoffwechselt werden. Ungefähr 8% der kaukasischen Bevölkerung produzieren kein funktionierendes CYP2D6 und werden als „poor metabolizer“ bezüglich CYP2D6 bezeichnet. Etwa 1,5–3% produzieren hingegen ein besonders aktives CYP2D6. Sie werden als „ultra-rapid metabolizer“ bezeichnet. Es kann deshalb sein, dass bei gleicher Dosierung eines Medikaments, welches über CYP2D6 metabolisiert wird, bei einem Teil der Patienten bereits starke Nebenwirkungen auftreten, während bei einem anderen Teil keinerlei Wirkung zu beobachten ist (Frölich et al. 2003: S. 89–90). Ein pharmakogenetischer Test wird empfohlen, wenn sich ein sehr hoher oder sehr niedriger Wirkstoffspiegel bei einem Patienten nicht durch Wechselwirkungen oder Organschädigungen erklären lässt. Eine Einwilligung des Patienten ist in diesem Fall unbedingt notwendig. Eine Diskussion über den Einfluss pharmakogenetischer Tests auf die Entwicklung neuer Medikamente und die Auswahl von Testpersonen für klinische Studien wird derzeit verstärkt geführt. Eine ausführliche Beleuchtung von ethischen Implikationen pharmakogenetischer Tests wird von Marx-Stölting 2006 vorgenommen (cf. Marx-Stölting 2006).

## 2.2 Psychopharmakotherapie

Die medikamentöse Therapie von Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen beginnt 1949 mit John Cade, welcher eine beruhigende Wirkung von Lithium bei Schweinen und auch bei Menschen mit manischen Störungen beobachtete. Von Rhone-Poulenc wurde fast gleichzeitig – eigentlich als Antihistaminikum – das *Chlorpromazin* entwickelt, das antipsychotische Effekte aufweist. 1958 wurde *Haloperidol* als Antipsychotikum von Paul Janssen entwickelt. Es folgten ebenfalls 1958 das erste Antidepressivum *Imipramin*, welches ursprünglich von Geigy als Antipsychotikum entwickelt worden war, jedoch für diese Indikation nicht wirksam war. *Chlordiazepoxid*, der erste *Benzodiazepintranquilizer* wurde von Leo Sternbach, dem späteren Erfinder von *Diazepam* (Valium), entwickelt und 1960 von F. Hoffmann-La Roche auf den Markt gebracht. Damit war der Grundstein für die medikamentöse Behandlung psychiatrischer Erkrankungen gelegt und viele der genannten Wirkstoffe sind auch heute noch im Einsatz. In den darauf folgenden Jahren wurden die Medikamente ständig weiterentwickelt, aber auch Medikamente aus dem neurologischen Bereich in der Psychiatrie getestet. Neue Indikationen, wie die (Alzheimer-) Demenz wurden zum Forschungsgegenstand und werden seit einigen Jahren medikamentös behandelt (Vernaleken et al. 2008).

In der Pharmakologie ist die Monotherapie, also der gleichzeitige Einsatz nur eines Medikaments für eine Erkrankung, die gängige Lehrmeinung. In der Psychiatrie ist die Polypharmazie, also der Einsatz mehrerer Medikamente, die Regel:

„Die Pharmakologie lehrt Monotherapie, doch in der Praxis der Psychopharmakotherapie werden die meisten Patienten mit mehreren Medikamenten behandelt. Jeder tut es und kaum einer redet darüber.“ (Zacher 2006)

In den USA werden nach Frye et al. 7% der schwer depressiven oder bipolaren Patienten mit 6–10, 40% mit 16–20 verschiedenen Medikamenten behandelt (Frye et al. 2000).

Auch eine Erhebung an rund 1000 depressiven Patienten, welche in bayrischen Fachkrankenhäusern für Psychiatrie in Behandlung waren, zeigte, dass nur 16% eine Monotherapie, 56% aber mehr als drei Medikamente erhalten (Haen 2002).

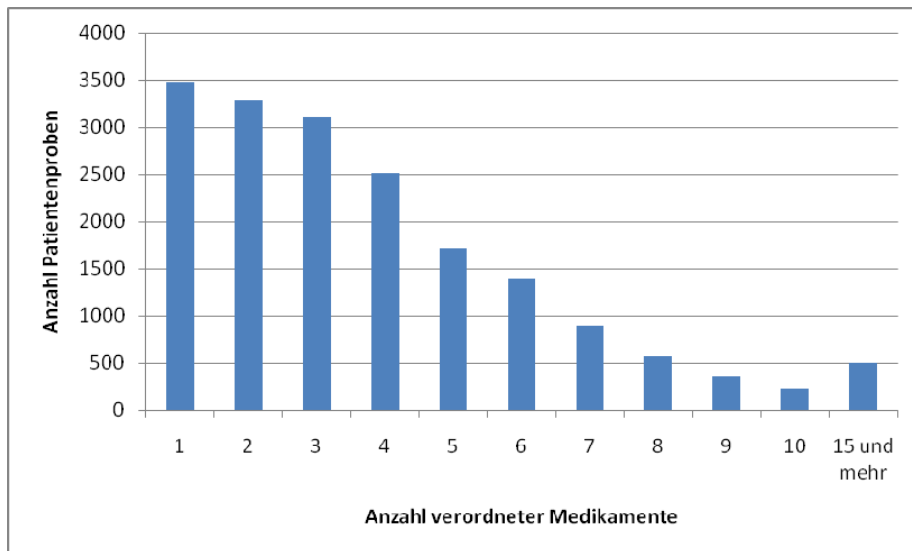


Abb. 6 Häufigkeiten der Anzahl der Medikamente bei einer Gesamtzahl von 18025 Proben (Quelle: Auswertung der *KONBEST*-Datenbank, April 2011)

Wie Auswertungen der (nicht repräsentativen) *KONBEST*-Datenbasis mit rund 18.000 Patientenproben (Stand April 2011) zeigt, liegt die Anzahl der gleichzeitig verabreichten Medikamente (Psychopharmaka und andere) im Durchschnitt bei 3,85. Der Median liegt bei 3. Dies bedeutet, dass nur bei 19,28% der eingesendeten Proben Monotherapie als Behandlungsregime angegeben wurde, bei 62,49% der Proben wurden mehr als drei Medikamente angegeben.

Begründet wird diese Behandlungspraxis damit, dass Patienten, welche bereits Vorerkrankungen, beispielsweise an Herz oder Kreislauf haben, und zum Beispiel wegen Depressionen mit einem Psychopharmakon behandelt werden, die Herz- und Kreislaufmedikamente natürlich weiterhin einnehmen müssen. Der anderebedeutsame Grund ist aber, dass schwerwiegende psychische Erkrankungen oft mit mehreren verschiedenen Arzneimitteln behandelt werden, da man sich durch die Kombination in bestimmten Fällen schnelleren und größeren Behandlungserfolg bei geringeren Nebenwirkungen verspricht. Erkauft wird dies durch ein höheres Risiko an Interaktionen (Bjerrum et al. 2003; Merlo et al. 2001), das von den Ärzten oftmals nicht bedacht wird (Hamilton et al. 1998).

## 2.3 Therapeutisches Drug Monitoring

Das sog. „Therapeutische Drug Monitoring“ (TDM; engl. Therapeutic Drug Monitoring) ist ein Instrument zur Unterstützung und Verbesserung der Pharmakotherapie. Steimer 2005 definiert in Guder et al. 2005 TDM wie folgt:

„Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) bezeichnet die Überwachung der Serum-, Plasma- oder Blutkonzentration therapeutisch eingesetzter Pharmaka mit dem Ziel einer effizienteren und sichereren Arzneimitteltherapie.“ (Guder et al. 2005: S. 467)

TDM heißt also, dass man – normalerweise über einen längeren Zeitraum, regelmäßig oder bei besonderen Vorkommnissen – die Wirkstoffkonzentration eines Medikaments im Blut des betroffenen Patienten misst.

Man versucht so, einen Indikator für die Wirksamkeit des verabreichten Medikaments zu erhalten und bei einer Abweichung des gemessenen Wertes vom Erwartungswert, eine Erklärung für diese Abweichung und damit eventuell eine Empfehlung zur Veränderung der Therapie (Erhöhung/Senkung der Dosis oder Wechsel des Medikaments) für den behandelnden Arzt geben zu können (Guder et al. 2005: S. 474).

Als Methoden des TDM kommen verschiedene Verfahren zur Bestimmung des Wirkstoffspiegels eines oder mehrerer verabreichter Medikamente zur Anwendung. Hauptsächlich sind dies die High Performance (auch Pressure) Laser Chromatography (HPLC) in verschiedenen Varianten sowie die Massenspektrometrie (siehe Kapitel 5.3).

Das TDM wird hauptsächlich in der inneren Medizin, der Toxikologie und in der Psychiatrie angewendet.

Der regelmäßige Einsatz von therapeutischem Drug Monitoring soll die Qualität der Behandlung verbessern indem die Ursachen von Nicht-Wirksamkeit, Nebenwirkungen oder Wechselwirkungen schneller erkannt werden können, Intoxikation vermieden und so insgesamt eine individuell optimale Wirkung der Behandlung erzielt werden kann (Hiemke 2008).

Als erweitertes TDM (auch TDM+) wird die bei Bedarf zusätzlich durchgeführte Bestimmung der genetischen Disposition (pharmakogenetischer Test, siehe Kapitel 2.1.3) eines Patienten bezeichnet. TDM+ wird durchgeführt, wenn keine pharmakokinetische Erklärung für einen vom Erwartungswert abweichenden Wert gefunden werden kann.

### 2.3.1 Dosis, Konzentration, Wirkung

Die Beziehung zwischen Dosis, Konzentration und Wirkung von Arzneimitteln ist eines der wichtigsten Arbeitsgebiete der Pharmakologie. Die Wirkung eines Medikaments hängt sehr stark von der Konzentration des Stoffes im Blut ab und diese wiederum hängt von der verabreichten Dosis ab:

„Die Wirkung einer Substanz hängt von der applizierten Menge, der Dosis, ab. Wird eine Dosis gewählt, die nicht ausreicht, um die für die Wirkung kritische Schwellenkonzentration zu überschreiten (unterschwellige Dosierung), bleibt die Wirkung aus. In Abhängigkeit von der Natur des zu erfassenden Effekts wird bei einem Individuum mit steigender Dosis eine zunehmend stärkere Wirkung erfassbar sein, und es kann eine *Dosis-Wirkungs-Beziehung* bestimmt werden.“ (Lüllmann et al. 2001: S. 52)

Jedoch ist der Zusammenhang zwischen Dosis und Wirkung interindividuell sehr unterschiedlich, hängt sehr stark von Lebensgewohnheiten und vor allem von der durch genetische Disposition bedingten unterschiedlichen Enzymausstattung (siehe Kapitel 2.1.3) ab. Auch wird die Aktivität der Enzyme sehr stark von der verabreichten Komedikation bestimmt.

### 2.3.2 Therapeutischer Referenzbereich

Der „Therapeutische Referenzbereich“ ist eine der Größen, welche zur Einordnung einer im Blut gemessenen Konzentration eines Wirkstoffs herangezogen wird. Nach Steimer 2005 in Guder et al. 2005 ist der therapeutische Bereich wie folgt definiert:

„Als therapeutischen Bereich bezeichnet man den Konzentrationsbereich, in dem bei der Mehrzahl der Patienten ohne ein inakzeptables Toxizitätsrisiko mit größter Wahrscheinlichkeit ein therapeutischer Effekt eintritt. Weder Ober- noch Untergrenze des therapeutischen Bereichs sind scharfe Trennlinien.“ (Guder et al. 2005: S. 470)

In klinischen Studien mit kontrolliertem Patientenkollektiv werden therapeutische Bereiche normalerweise nicht ermittelt, da dies gesetzlich nicht gefordert ist. Normalerweise werden sie erst später ermittelt. Nach Greiner 2008 ist folgende Vorgehensweise geeignet: Die untere Grenze des therapeutischen Bereichs ist die Wirkstoffkonzentration, „die sich aus dem Mittelwert plus Standardabweichung (MW+1SD) der Patienten ergibt, die nach zweiwöchiger Applikation des Arzneimittels auf die Therapie ansprechen. Das

Ansprechen wird anhand einer der Krankheit entsprechenden Skala (in der Depressionsbehandlung: HAMD, CGI) beurteilt“ (Greiner 2008: S. 27).

Bei Überschreiten der oberen Grenze des therapeutischen Referenzbereichs kann die verabreichte Substanz unerwünschte Wirkungen hervorrufen oder sogar toxisch wirken. Als Definition kann nach Greiner derjenige Konzentrationswert herangezogen werden bei dem 15,87% (MW-1SD) der Population eine unerwünschte Arzneimittelwirkung erfahren. Für jede mögliche Wirkung sollte eine eigene Obergrenze ermittelt werden, was in der Praxis schlecht möglich ist (ebd.).

Die Arbeitsgruppe TDM der Arbeitsgemeinschaft Neuropsychopharmakologie (AGNP) hat für den praktischen Einsatz im Jahr 2004 literaturbasierte Leitlinien zur Anwendung von TDM publiziert. Nur wenn für einen Wirkstoff therapeutische Bereiche etabliert sind, ist die Bestimmung der Wirkstoffkonzentration sinnvoll, denn erst dann kann der gemessene Wert eingeordnet werden. Die Leitlinien enthalten auch die therapeutischen Bereiche, sofern vorhanden (Hiemke et al. 2005).

### 2.3.3 Dosisbezogener Referenzbereich

Um einen Vergleichsmaßstab zwischen Dosis und Konzentration im Blut zu ermitteln, wurde in Regensburg von Haen, Greiner et al. im Jahr 2003 der „Dosisbezogene Referenzbereich“ entwickelt und in die Befundungspraxis aufgenommen (Haen et al. 2008).

Dieser Bereich veranschaulicht die Probleme, die in Kapitel 2.3.1 angesprochen wurden, indem er der Frage nachgeht, wie die Konzentration beim „normalen“ Patienten in Monotherapie im optimalen Fall, gegeben eine bestimmte Dosis, aussehen müsste (Greiner et al. 2007; Haen 2005a).

Der dosisbezogene Referenzbereich basiert auf einem einfachen statischen pharmakokinetischen Modell.

$$c = \frac{D_e \times F}{\tau \times (Cl_t \pm SD)}$$

(für  $D_e$  = Erhaltungsdosis [ng],  $F$  = Bioverfügbarkeit,  $\tau$  = Dosisintervall [h],  $Cl_t$  = totale Clearance [ml/h],  $SD$  = Einfache Standardabweichung von  $Cl_t$ ,  $c$  = Wirkstoffkonzentration [ng/ml])

Der Clearance-Wert ist dabei für alle Wirkstoffe den gesetzlich vorgeschriebenen Zulassungsstudien entnommen:

„[Die] Grundgesamtheit besteht in den meisten Fällen aus den gesunden Probanden der Phase-I-Zulassungsstudien, selten aus Patienten der Phase-II-Zulassungsstudien, die ohne Komorbiditäten an Krankheiten leiden, zu deren Behandlung der Wirkstoff später zugelassen wurde. Die Studienprobanden bzw. -patienten waren also unbehandelt bzw. standen unter Monotherapie mit dem Wirkstoff, sie zeigten keine Erkrankungen der Stoffwechselorgane und gehörten zu der Altersgruppe zwischen 18 und 65 Jahren. Nach diesem Ansatz können Abweichungen individueller Messwerte von den dosisbezogenen Referenzbereichen als Signal genutzt werden, um auf individuelle Veränderungen des Arzneimittelstoffwechsels aufmerksam zu werden.“ (Haen et al. 2008)

Abbildung 7 zeigt am Beispiel des Wirkstoffs Clozapin den berechneten dosisbezogenen Referenzbereich.

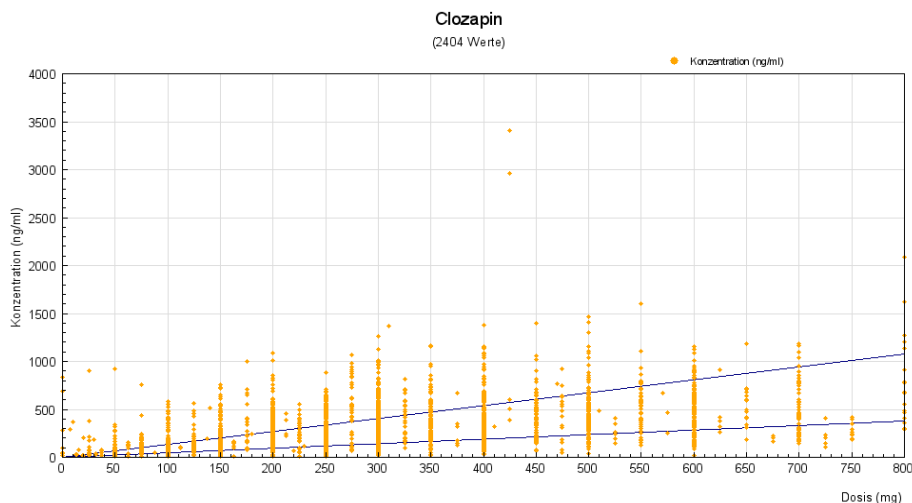


Abb. 7 Dosisbezogener Referenzbereich am Beispiel Clozapin (Bereich zwischen den blauen Geraden).

Die beiden blauen Geraden zeigen die obere und untere Grenze des dosisbezogenen Referenzbereichs. Beide Geraden verlaufen aufgrund der Beschaffenheit der Gleichung immer durch den Ursprung.

### 2.3.4 Neun-Felder-Tafel

Der sog. „Regensburger Ansatz“ wurde 2003 von Prof. Ekkehard Haen zur besseren Interpretation und Befundung von Labormesswerten entwickelt. Er bezieht sowohl den therapeutischen als auch den dosisbezogenen Referenzbereich in die Befundung mit ein (Haen et al. 2008).

Durch das Eintragen der jeweils drei Möglichkeiten (oberhalb, innerhalb, unterhalb) in Zeilen (dosisbezogen) und Spalten (therapeutisch) erhält man eine Matrix aus neun Feldern, die sog. Neun-Felder-Tafel. Jeder Messwert kann nun einem der Felder zugeordnet werden und jedes Feld wiederum lässt sich interpretieren.

Tabelle 1: Neun-Felder-Tafel

|                                |            | Therapeutischer Referenzbereich |            |           |
|--------------------------------|------------|---------------------------------|------------|-----------|
|                                |            |                                 | Zu niedrig | Passend   |
| Dosisbezogener Referenzbereich | Zu niedrig | <b>A1</b>                       | <b>B1</b>  | <b>C1</b> |
|                                | Passend    | <b>A2</b>                       | <b>B2</b>  | <b>C2</b> |
|                                | Zu hoch    | <b>A3</b>                       | <b>B3</b>  | <b>C3</b> |

|  |                 | Konzentration in Relation zum therapeutischen Referenzbereich   |  |   |
|--|-----------------|---|--|---|
|  |                 | zu niedrig<br>A   | passend<br>B   | zu hoch<br>C  |
| Konzentration in Relation zum dosisbezogenen Referenzbereich | zu niedrig<br>1 | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Induktion metabolisierender Enzyme (CYP, UGT) durch: andere Arzneistoffe, – Nahrung – Tabak</li> <li>— Resorption ↑</li> <li>— Bioverfügbarkeit ↓</li> <li>— Verteilungsvolumen ↑</li> <li>— ultra rapid matabolizer (Expression ↑: UM)</li> <li>— pharmakokinetisches GGW erreicht nach Dosissteigerung?</li> <li>— Non-compliance</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Induktion metabolisierender Enzyme (CYP, UGT) durch: andere Arzneistoffe</li> <li>— Nahrung – Tabak</li> <li>— ultra rapid matabolizer (Expression ↑: UM)</li> <li>— Compliance</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Induktion metabolisierender Enzyme (CYP, UGT) durch: andere Arzneistoffe</li> <li>— Nahrung – Tabak</li> </ul>   |
|  | passend<br>2    | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Dosissteigerung möglich je nach klinischem Bild des Patienten, da therapeutischer Referenzbereich noch nicht erreicht ist</li> <li>— [Wirksamkeit?]</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Arzneimittelinteraktion nicht beobachtet</li> <li>— keine Induktion/Inhibition metabolisierender Enzyme</li> <li>— extensive matabolizer (EM)</li> <li>— Compliance gesichert</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Dosissteigerung möglich je nach klinischem Bild des Patienten, da therapeutischer Referenzbereich bereits überschritten ist</li> <li>— [unerwünschte Wirkungen möglich]</li> </ul>   |
|  | zu hoch<br>3    | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Inhibition metabolisierender Enzyme (CYP, UGT) durch: andere Arzneistoffe – Nahrung – Coffein</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Inhibition metabolisierender Enzyme (CYP, UGT) durch: andere Arzneistoffe – Nahrung – Coffein</li> <li>— GGW nach Dosisreduktion noch nicht erreicht</li> <li>— Elimination ↓ (Niere, Leber)</li> <li>— Fehler bei Blutentnahme (Spitzenkonzentration)</li> <li>— Risiko unerwünschter Wirkungen infolge steilem Konzentrationsanstieg bei Dosiserhöhung</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Inhibition metabolisierender Enzyme (CYP, UGT) durch: andere Arzneistoffe – Nahrung – Coffein</li> <li>— Bioverfügbarkeit ↑</li> <li>— Verteilungsvolumen ↓</li> <li>— poor matabolizer (keine Expression: PM)</li> <li>— Elimination ↓ (Niere, Leber)</li> <li>— Fehler bei Blutentnahme (Spitzenkonzentration)</li> <li>— pharmakokinetisches GGW erreicht nach Dosisreduktion?</li> <li>— Risiko unerwünschter Wirkungen (UAW)</li> </ul> |

Abb. 8 Die Neun-Felder-Tafel und ihre Interpretation (Quelle: Greiner 2010)

Wie sich unschwer erkennen lässt, ist der optimale Wert, der bei der Einstellung der Dosis eines Patienten erreicht werden sollte, der Wert, der in Feld B2 liegt. Liegt der Wert in Spalte A, so kann man davon ausgehen, dass keine Wirkung eintritt. Bei Werten, welche in Spalte C liegen, muss von

unerwünschten Arzneimittelwirkungen ausgegangen werden. In Zeile 1 liegen die Werte, welche aufgrund von pharmakokinetischen Wechselwirkungen (Enzyminduktion) oder schnellem Metabolismus (Extensive Metabolizer, Rapid Metabolizer, Ultra Rapid Metabolizer) für die Dosis zu niedrig sind. Umgekehrt liegen die für die Dosis aufgrund von Enzyminhibition oder langsamem Metabolismus zu hohen Werte in Zeile 3. Besonders schwierig zu interpretieren sind Werte, bei denen sich die Effekte von Polypharmazie und unterschiedlicher genetischer Disposition überlagern.

Feld A3 ist besonders für die Arzneimittelsicherheit wichtig, da hier bereits bei einer niedrigen Konzentration erkannt werden kann, dass der Patient im Bezug zur Dosis eine zu hohe Wirkstoffkonzentration erreicht.



## 3 Arzneimittel- und Laborinformationssysteme

Der Markt für medizinische Informationssysteme ist sehr weit gefächert. Darunter kann man, von Klinikinformationssystemen (KIS) – einschließlich der elektronischen Patienten- und Krankenakte (EPA/EKA) – über Software für Praxen niedergelassener Ärzte und Simulationssoftware zur Pharmakokinetik bei Mensch und Tier, bis hin zu den hier im Fokus stehenden Arzneimittelinformationssystemen, sehr viele Produkte subsumieren.

Auf andere Art divers ist der Markt für Laborinformations- bzw. Laborinformationsmanagementsysteme (LIS/LIMS), da es eine Vielzahl von Labortypen gibt, welche unterschiedliche Aufgaben wahrnehmen und damit unterschiedliche Anforderungen an ein LIS/LIMS haben.

Beiden gemeinsam ist eine geografische Diversität der Märkte, die damit zusammenhängt, dass in verschiedenen Ländern unterschiedliche gesetzliche Rahmenbedingungen gelten, d.h. es sind auf den Märkten unterschiedliche Medikamente zugelassen oder unterschiedliche Dokumentationspflichten im Labor einzuhalten.

In diesem Kapitel werden zunächst Arzneimittelinformationssysteme für den deutschsprachigen Raum betrachtet, welche sich an behandelnde Ärzte und Labormediziner wenden. Dann werden Laborinformationssysteme untersucht, welche in TDM-Laboren eingesetzt werden. Abschließend wird auf Pharmakokinetiksoftware eingegangen, die ergänzend zu den LIS/LIMS-Produkten eingesetzt wird.

Am Ende des Kapitels werden aus informationswissenschaftlicher Sicht Verbesserungspotentiale herausgearbeitet. Diese wurden dann in den Projekten PsiacOnline, *KONBEST* und OpenDrugWiki umgesetzt und im praktischen Einsatz erprobt.

### 3.1 Arzneimittelinformationssysteme

Informationen über Arzneimittel lesen wir alle mehr oder weniger häufig, wenn wir die Packungsbeilage (sog. Gebrauchsinformation) zu einem Medi-

kament studieren, welches vom Hausarzt verschrieben wurde. Darüber hinaus gehende Informationen zu Wirkungsweise, Wechselwirkungen und Kontraindikationen bekommen wir eventuell von unserem Arzt oder Apotheker mitgeteilt.

Arzneimittelinformationen decken jedoch einen größeren Bereich ab. Zum einen gibt es pharmakologische und technologische Informationen, zum anderen ökonomische und juristische Informationen. Für den Arzt und Apotheker sind im Behandlungskontext primär die pharmakologischen Informationen von Interesse.

Diese beiden Berufsgruppen, die sich professionell mit Arzneimitteln beschäftigen, sei es in der Verordnung von Medikamenten oder in der Medikamentenforschung, benötigen oftmals weitergehende Informationen, als in der Packungsbeilage angegeben oder müssen sich schnell einen vergleichenden Überblick über Daten zu mehreren verschiedenen Medikamenten verschaffen. Sie ziehen dazu Standardwerke wie die Gelbe oder Rote Liste heran, welche die sog. Fachinformationen, die vom Hersteller des Medikaments herausgegeben werden, zusammenfassen, und teilweise um redaktionelle Inhalte ergänzen.

Eine Abgrenzung der in der vorliegenden Arbeit betrachteten Systeme ist notwendig, um den Stand der Technik im zugrunde liegenden Einsatzgebiet hinreichend darstellen zu können. Betrachtet werden deshalb die marktführenden Arzneimittelinformationssysteme, die zur Optimierung der Pharmakotherapie in Krankenhäusern in Deutschland momentan im Einsatz sind.

Über die vom Hersteller veröffentlichten Informationen hinaus erscheinen ständig Publikationen aus der Forschung, welche neue wissenschaftliche Erkenntnisse beinhalten können, die für weitere Forschung oder Anwendung relevant sein können. Diese werden meist über Literaturdatenbanken, wie dem bekanntesten Vertreter dieser Gattung, PubMed, gefunden und in Arzneimittelinformationssysteme eingearbeitet oder von dort aus verlinkt.

Als Arzneimittelinformationssysteme im engeren Sinne werden in dieser Arbeit Systeme betrachtet, die über ein reines Verzeichnis der Handels- und Wirkstoffnamen mit den zugehörigen, vom Hersteller unter gesetzlichen Auflagen erhobenen und veröffentlichten Gebrauchs- und Fachinformationen hinausgehen und zusätzlich aktuelle publizierte Informationen aus der wissenschaftlichen Forschung – möglichst in aufbereiteter Form – für den Nutzer bereitstellen.

### 3.1.1 Übersicht über deutschsprachige Arzneimittelinformationssysteme

Eine Liste aller verfügbaren Arzneimittelinformationssysteme zusammenzustellen ist nahezu ein „Ding der Unmöglichkeit“, da eine überaus große Anzahl an Systemen für verschiedene Nutzergruppen existiert, die darüber hinaus oft nur lizenzierte Daten von Drittanbietern enthalten. Deshalb sollen an dieser Stelle nur einige der wichtigsten Systeme vorgestellt werden. In Kapitel 3.2 findet sich eine inhaltliche Evaluation der Produkte medIQ, ifap-Index, arznei-telegramm und des im Rahmen dieser Arbeit umgesetzten Psia-cOnline bezüglich der verzeichneten Wechselwirkungen.

#### 3.1.1.1 Rote Liste

Bei der „Roten Liste“ handelt es sich um das wohl bekannteste Arzneimittelverzeichnis in Deutschland. Es umfasst nach Eigenauskunft rund 8800 Präparate in fast 11.000 Darreichungsformen von 480 Unternehmen. Laut Wikipedia (Wikipedia 2009) wurde die Rote Liste erstmalig 1933 von der Reipha (Reichsfachschaft der Pharmazeutischen Industrie) herausgegeben. Inzwischen wird sie von der Rote Liste Service GmbH, einer Tochter des BPI (Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie) und des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (vfa) gepflegt und vertrieben. Seit 1990 ist das Verzeichnis auf CD-ROM erhältlich, seit 1998 online zugänglich. Jedes Unternehmen ist selbst für die Aufnahme seiner Produkte in die Rote Liste verantwortlich. Die Rote Liste ist ein reines Arzneimittelverzeichnis, dessen Inhalte jedoch redaktionell aus Fach-, Gebrauchs- und Produktinformationen zusammengestellt und kostenpflichtig lizenziert in vielen anderen Arzneimittelinformationssystemen verwendet werden. Die Druck- und Onlineausgabe an sich ist kostenfrei. Die Rote Liste enthält die von den Herstellern angegebenen Interaktionen (Wikipedia 2009; Rote Liste Service GmbH).

#### 3.1.1.2 Gelbe Liste

Die „Gelbe Liste“ entspricht vom Umfang der enthaltenen Präparate ungefähr der Roten Liste und wird von der *Medizinische Medien Informations GmbH* herausgegeben. Sie wird ebenfalls als gedrucktes Werk kostenlos an Ärzte und Apotheker abgegeben und ist online zugänglich. Als Besonderheit

bietet die Gelbe Liste online einen Dienst zur Identifikation von Arzneimitteln in Tablettenform anhand optischer Merkmale, wie Farbe, Größe, Form und anderen. Die Gelbe Liste enthält die von den Herstellern angegebenen Arzneimittel-Interaktionen (Medizinische Medien Informations GmbH).

### 3.1.1.3 Ifap-Index

Die Firma *ifap Service-Institut für Ärzte und Apotheker GmbH*, ein Tochterunternehmen der *CompuGROUP Holding AG* bietet mehrere kostenfreie (werbehaltig) und kostenpflichtige Datenbankprodukte zu Arzneimittelprodukten online und als lokal installierbare Einzelplatz- und Intranetlösungen an. Nach eigenen Angaben nutzt jeder zweite niedergelassene Arzt in Deutschland eines dieser Produkte.

Das *ifap praxisCENTER* (siehe Abbildung 9) bietet grundlegende Informationen zu allen in Deutschland derzeit zugelassenen apothekenpflichtigen Arzneimitteln. Online abrufbar sind darüber hinaus direkt aus dem Programm heraus die Fachinformationen zu allen Produkten.

The screenshot displays the 'ifap praxisCENTER' software interface. At the top, there is a navigation bar with buttons for 'Suche', 'Suchen', 'Ergebnis', 'Liste', and 'Aktuelle'. Below this, a search bar contains 'Paracetamol-Tabletten'. The main area shows a table of drugs with columns for 'Name', 'Form', 'Herk', 'IC', 'IP', 'Zusatz', 'AG', and 'P'. The table lists various formulations of Paracetamol (e.g., 'Paracetamol 500 mg', 'Paracetamol 1000 mg') and their manufacturers (e.g., 'Teva Generics GmbH', 'Hexal AG'). Below the table, there is a section titled 'Wirkstoffklassen, wirkstoffbezogen' with a warning: 'keine Berücksichtigung des arzneimittelmittelsrechtlichen Zulassungstatus des Präparates bzw. produktspezifischer Angaben'. This section lists drug classes such as 'schwerwiegend' (Antiarrhythmika/Neuroleptika, Neuroleptika/Cytrase-Hemmer, etc.) and 'mittelschwer' (Ethinyl-Neuroleptika, Haloperidol, etc.).

Abb. 9 ifap praxisCENTER in der werbehaltigen Version  
(Quelle: ifap Service-Institut für Ärzte und Apotheker GmbH)

Die im Programm enthaltenen Hinweise zu Wechselwirkungen sind allerdings sehr allgemein gehalten. Es werden nur die interagierenden Stoffe bzw. Stoffgruppen genannt, sowie der Schweregrad der zu erwartenden Interaktion von unbedeutend über geringfügig und mittelschwer bis hin zu schwerwiegend. Weitere Erläuterungen bietet das ifap praxisCENTER nicht.

Seit August 2006 bietet Ifap das kostenpflichtige Produkt i:Fox an, welches einen „Arzneimittel-Therapie-Sicherheitscheck“ ermöglichen soll. Dieser liefert nach (ifap Service-Institut für Ärzte und Apotheker GmbH) anhand einer Liste von Medikamenten die folgenden Informationen:

- Arzneimittelinteraktionen
- Kontraindikationen
- Doppelverordnungen (auch bei Kombipräparaten)
- Risiken und Gegenanzeigen bei schwangeren und stillenden Patientinnen
- Wirkstoffbezogene Allergierisiken
- Potenzielle Unverträglichkeiten mit Lebensmitteln

The screenshot displays the i:fox software interface. The main window is titled "i:fox Arzneimittel-Therapie-Sicherheitscheck". It features several tabs: "Arzneimittel (2)", "Diagnose (3)", "Allergien (0)", and "Patientendaten". The "Arzneimittel" tab is active, showing a list of drugs: "Clarithromycin 5x250mg/Sel" and "Zocor MSD 40mg". Below this, the "Interaktion (1)" tab is active, displaying a table of interactions:

| ifap i:fox | Schweregrad   | Arzneimittel           | Lebensmittel                         | Wirkstoffgruppen             |
|------------|---------------|------------------------|--------------------------------------|------------------------------|
| →          | schwerwiegend | Clarithromycin 5x250mg | Grapefruit (Frucht u. Zubereitungen) | Makrolid-Antibiotika/Nahrung |
| →          | schwerwiegend | Clarithromycin 5x250mg | Nahrung                              | Makrolid-Antibiotika/Nahrung |
| →          | mittelschwer  | Zocor MSD 40mg         | Grapefruit (Frucht u. Zubereitungen) | Cholesterin-Synthese-Hem     |
| →          | geringfügig   | Zocor MSD 40mg         | Nahrung, ballaststoffreich           | Cholesterin-Synthese-Hem     |

On the right side, a diagram shows the connections between the drugs and food items. Red lines connect "Clarithromycin 5x250mg/Sel" to "Grapefruit (Frucht u. Zubereitungen)" and "Nahrung". Yellow lines connect "Zocor MSD 40mg" to "Grapefruit (Frucht u. Zubereitungen)" and "Nahrung, ballaststoffreich".

At the bottom left, there is a section for "Pharmakologischer Effekt", "Mechanismus", "Maßnahmen", "Diskussion", and "Literatur". The text under "Pharmakologischer Effekt" reads: "Verminderte antimikrobielle Wirksamkeit von Erythromycin-Steerat und bestimmten Erythromycin-Basis-Formulierungen. Grapefruit kann die Spiegel von Makrolid-Antibiotika anheben, wodurch das Nebenwirkungsrisiko steigt."

The bottom right corner of the window contains the text "Copyright 2009 Ifap GmbH".

Abb. 10 i:Fox-Oberfläche

(Quelle: ifap Service-Institut für Ärzte und Apotheker GmbH)

Der Abruf kann nach Abschluss eines Abonnements (Flatrate oder Pay-Per-Click) für i:Fox direkt aus dem ifap praxisCENTER heraus erfolgen, auch eine Integration von i:Fox in bestehende Arztinformationssysteme soll möglich sein (CompuGROUP Holding AG; ifap Service-Institut für Ärzte und Apotheker GmbH).

### 3.1.1.4 mediQ

Das Produkt mediQ ist eines der umfangreichsten und in den vergangenen Jahren am schnellsten wachsenden Informationsangebote zu Arzneimittelinteraktionen im deutschsprachigen Raum.

Interaktionen zwischen Medikamenten — mediQ - Interaktionsprogramm

http://www.mediq.ch/welcome

mediQ.ch Risikobewusst kombinieren

Anmelden

Benutzername  
Passwort

Passwort vergessen?  
Neuer Benutzer?

ÜBER MEDIQ

LETZTE NACHRICHT  
07.06.2008:  
Kostenlose Verlängerung  
Ihrer Lizenz  
Weitere Nachrichten

**Interaktionen zwischen Medikamenten**

Willkommen im mediQ-Interaktionsprogramm! Einschätzung des Interaktionspotentials von Kombinationsbehandlungen mit zwei oder mehr Medikamenten. Über 10'000 Kombinationen beschrieben!

**mediQ bietet Ihnen:**

- Online-Check von Kombinationen mit Substanzen, Medikamenten und Genetik
- Übersicht über Abbau- und Transportwege
- Beschreibung von Substanzen und Medikamenten
- Online-Beratung bei Ihren Interaktionsanfragen
- Offline-Dienstleistungen

Und noch vieles mehr...

**Registrieren Sie sich jetzt und profitieren Sie von**

1 Monat gratis Zugang

Hier finden Sie alle Details über die vollständige Preisliste und die verschiedenen Lizenzarten

**Testen Sie Ihr Interaktionswissen:**

Eintrag vom 07.06.2008:  
**Dextromethorphan und Mementin**

Hier finden Sie die Antwort zu dieser Frage...  
Weitere Einträge...

**So funktioniert es...**

Betreffend: Änderung der Blutkonzentration

|           |   |
|-----------|---|
| Clonidin  | Stärke Hemmung bei Metoprolol                     |
| Clonidin  | Stärke Hemmung; Pharmakogenwirkung                |
| Fluoxetin | Milde Hemmung, vermutlich klinisch nicht relevant |

Screenshots und Präsentationen

PDAG

Website-Übersicht - Kontakt - Impressum - Allg. Geschäftsbedingungen - Benutzer erstellen - Zuletzt verändert: 07.06.2008  
© 2008 mediQ und PDAG - mediQ@pdag.ch - Weblösung und Hosting: Pronaos.ch - Pierre Gumy

Abb. 11 mediQ.ch-Webseite (Quelle: Psychiatrische Dienste Aargau AG. mediQ – Qualitätszentrum für Medikamentensicherheit und Diagnostik)

Gegründet von Eveline Jaquenoud Sirot am Krankenhaus Königsfelden in der Schweiz, wird mediQ von einem Team von acht Mitarbeitern betreut und

laufend um aktuelle Daten ergänzt. Das System enthält inzwischen rund 18000 Interaktionsbeschreibungen zwischen jeweils zwei Medikamenten (Psychiatrische Dienste Aargau AG. mediQ – Qualitätszentrum für Medikamentensicherheit und Diagnostik).

#### 3.1.1.5 *arznei-telegramm Arzneimitteldatenbank*

Bereits seit 1969 werden unabhängige werbefreie, industrieunabhängige Informationen des Arbeitskreises Arzneimittelpolitik (UAAB) im sogenannten *arznei-telegramm* veröffentlicht. Ursprünglich als Flugblatt wurden die Informationen auf Veranstaltungen verteilt oder an Ärzte auf Nachfrage verschickt. Inzwischen ist aus dem *arznei-telegramm* eine abonnierbare Fachzeitschrift geworden, welche auch eine eigene Arzneimitteldatenbank betreibt. Diese ist für Abonnenten der Zeitschrift gegen Aufpreis zugänglich und enthält alle im deutschsprachigen Raum verfügbaren Wirkstoffe und Handelsnamen, sowie literaturbasiert Indikationen, Wechsel- und Nebenwirkungen (UAW), Indikationen und Kontraindikationen zu den Wirkstoffen (A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH).

#### 3.1.1.6 *DIMDI*

Eine Ausnahmestellung nimmt das *Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information* des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) als Teil einer Bundesbehörde ein. Die Selbstbeschreibung lautet wie folgt:

„Das DIMDI bietet über das Internet fundiertes Medizinwissen, betreut wichtige medizinische Klassifikationen und Terminologien, die für die Gesundheitstelematik von Bedeutung sind, und verantwortet ein Programm zur Bewertung gesundheitsrelevanter Verfahren (Health Technology Assessment). In allen Aufgabenbereichen arbeitet das DIMDI eng mit nationalen und internationalen Institutionen zusammen, u. a. mit der Weltgesundheitsorganisation und EU-Behörden. Für den Betrieb und den Zugriff auf die Informationssysteme und die ergänzenden Datenbanken entwickelt das DIMDI moderne Software-Anwendungen und betreibt ein eigenes Rechenzentrum. Als IT-Plattform unterstützt das DIMDI das gesamte Ressort des Bundesministeriums für Gesundheit und leitet ressortübergreifende IT-Projekte.“ (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information)

Das DIMDI bietet zum Teil kostenpflichtige Datenbanken, aber auch öffentlich zugängliche kostenfreie Datenbestände. Darunter das neue Portal

„PharmNet.Bund – Arzneimittel Informationssystem des Bundes“ auf welchem sich jeder Bürger über Arzneimittel informieren kann. Kostenfrei stehen dabei Arzneimittelname, Fach- und Gebrauchsinformation und andere zur Verfügung. Bei PharmNet.Bund handelt es sich um eine Kooperation des DIMDI mit den deutschen Zulassungsbehörden und dem Robert-Koch-Institut (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2010).

Insgesamt bietet das DIMDI Zugang zu mehr als 60 Datenbanken mit ca. 110 Millionen Dokumenten (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information)

#### 3.1.1.7 Weitere Verzeichnisse

Es gibt zahlreiche weitere Verzeichnisse in gedruckter Form und online, mit unterschiedlicher Schwerpunktsetzung. Einige seien hier angegeben:

- Graue Liste – Homöopathische Arzneimittel
- Lila Liste – Tierarzneimittel
- ZAK® – Zugelassene Arzneimittel für Kinder
- VETIDATA – Tierarzneimittel
- Rosa Liste – Erlaubte Medikamente für Tiere, die Nahrungsmittel liefern
- Arzneimittelkursbuch
- Scholz-Datenbank
- Lauer Taxe online
- Freie Medikamentendatenbank bei netdokter.de
- Freie Datenbank der deutschen Arzneimittelzulassungsbehörden
- ABDA-Datenbank

## 3.2 Evaluation von Arzneimittelinformationssystemen für die Psychiatrie in Bezug auf Wechselwirkungen

Im Rahmen einer Dissertation in der Medizin mit dem Titel „Evaluierung von vier Arzneimittelinteraktionsprogrammen bezüglich ihrer Anwendung in

der Psychopharmakotherapie“ (Vieth 2008) unter Betreuung von Prof. Dr. Christoph Hiemke am Universitätsklinikum Mainz wurde eine vergleichende Studie zur Vollständigkeit der Wechselwirkungsinformationen in vier verschiedenen Arzneimittelinformationssystemen durchgeführt. Anlass der Studie war die Einführung von PsiacOnline im Jahr 2006. Die Studie wurde 2007 durchgeführt, um die Qualität von PsiacOnline zu überprüfen. Getestet wurden neben PsiacOnline, die Systeme mediQ, ifap KLINIK und arzneitelegramm. Dies ist die erste vergleichende Studie von deutschsprachigen Arzneimittelinformationssystemen bezüglich Wirkstoff-Wirkstoff-Interaktionen (WWI). Eine Evaluation von PDA-basierten Systemen für den amerikanischen Markt findet sich bei Barrons 2004.

### **3.2.1 Methode**

Es wurden insgesamt siebzig in Deutschland zugelassene Psychopharmaka verblindet ausgewählt und über eine Anfrage an PubMed Wechselwirkungspartner gesucht, so dass siebzig publizierte Interaktionspaare mit unterschiedlichem Schweregrad (vierzig kritische und dreißig unkritische) gefunden werden konnten. Die Anzahl wurde analog zu Barrons 2004 gewählt, um die Vergleichbarkeit der Studien zu ermöglichen. Zur Absicherung wurde überprüft, ob die kritischen Interaktionen in Stockley's Drug Interactions (Baxter et al. 2008) – dem Standardwerk für Arzneimittelinteraktionen – sowie in der Roten Liste geführt sind.

Anhand der siebzig Interaktionspaare wurden die vier Systeme untersucht. Dabei wurden die folgenden Kriterien geprüft und mit Hilfe eines Punktesystems bewertet:

- Treffer/Nicht gefunden
- Mechanismus (sofern bekannt, nur bei kritischen Paaren)
- Literatur (Primärquelle)
- Empfehlung
- Hilfreich

Es handelt sich jeweils um dichotome Merkmale, welche, wenn vorhanden und korrekt, jeweils eine bestimmte Anzahl an Punkten für das jeweilige Interaktionspaar bedeuteten. Folgendes Punktesystem wurde dazu ausgearbeitet und zur Bewertung herangezogen:

Tabelle 2: Punktesystem zur Bewertung (Vieth 2008: S. 24)

|             | Punkte bei kritischem Wirkstoffpaar | Punkte bei unkritischem Wirkstoffpaar |
|-------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| Literatur   | 1                                   | 1                                     |
| Mechanismus | 2                                   | 0                                     |
| Bewertung   | 2                                   | 2                                     |
| Empfehlung  | 3                                   | 3                                     |
| Summe (max) | 8                                   | 6                                     |

Ob ein Kommentar als hilfreich bewertet wurde, ergibt sich dann aus der Summe der Punkte der anderen Kriterien wie folgt:

Tabelle 3: Einstufung in Punkteklassen (Vieth 2008: S. 24)

|                 | Punkte bei kritischem Wirkstoffpaar | Punkte bei unkritischem Wirkstoffpaar |
|-----------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| Nicht hilfreich | 0–4                                 | 0–2                                   |
| Hilfreich       | 5–6                                 | 3–4                                   |
| Sehr Hilfreich  | 7–8                                 | 5–6                                   |

Diese Einstufung erläutert Vieth 2008 wie folgt:

„Eine ‚nicht hilfreiche‘ Information besagt, dass dem Anwender mit der Information des geprüften Programms auf das gesuchte WWI bezogen nicht weitergeholfen wurde, da z.B.: die Information irreführend, unvollständig oder sogar falsch war. Für ein ‚sehr hilfreich‘ muss eine korrekte Empfehlung abgegeben worden sein, ein ‚hilfreich‘ erhält ein Programmtreffer bereits mit richtiger Literatur, korrekter Beschreibung des vorliegenden Mechanismus und richtiger Bewertung.“ (Vieth 2008: S. 24)

Die Ergebnisse der Studie werden im Folgenden dargestellt. Die originalen Rohdaten wurden neu aufbereitet und grafisch dargestellt. Im abschließenden Fazit wurde eine Bewertung der Ergebnisse vorgenommen. Bei der Lektüre gilt es zu bedenken, dass es sich um eine Bewertung aus primär medizinischer und nicht informationswissenschaftlicher Sicht handelt. Für eine vollständige Darstellung der eingesetzten Methoden und der gewonnenen Ergebnisse siehe (Vieth 2008: S. 8).

### 3.2.2 Ergebnisse

Zunächst wurden wie oben dargelegt sieben Psychopharmaka verblindet ausgewählt und mit Hilfe einer PubMed-Recherche wurden Interaktionspartner gesucht, so dass sich 40 kritische und 30 unkritische Interaktionen ergeben. Diese aufwändige Arbeit ergab die in Tabelle 4 dargestellten Interaktionen. Von 40 ermittelten Interaktionen sind 38 in Stockley's Drug Interactions und 37 in der Roten Liste verzeichnet.

*Tabelle 4: Treffer zu den kritischen Interaktionen in den einzelnen Programmen (Vieth 2008: S. 53–54)*

|    | N = 40                           | Psiaac-Online | medIQ | ifap | arznei-telegramm |
|----|----------------------------------|---------------|-------|------|------------------|
| 1  | Pimozid + Clarithromycin         | 1             | -     | 1    | 1                |
| 2  | Valproinsäure + Phenytoin        | 1             | -     | 1    | 1                |
| 3  | Valproinsäure + Lamotrigin       | 1             | 1     | 1    | 1                |
| 4  | Lithiumsalze + Lisinopril        | 1             | 1     | 1    | 1                |
| 5  | Lithiumsalze + Indometacin       | 1             | 1     | 1    | 1                |
| 6  | Lithiumsalze + Clozapin          | 1             | 1     | 1    | 1                |
| 7  | Haloperidol + Carbamazepin       | 1             | 1     | 1    | 1                |
| 8  | Tranylecypromin + Venlafaxin     | 1             | 1     | 1    | 1                |
| 9  | Fluoxetin + Clomipramin          | 1             | 1     | 1    | 1                |
| 10 | Carbamazepin + Verapamil         | 1             | -     | 1    | 1                |
| 11 | Lithiumsalze + Chlorpromazin     | 1             | -     | 1    | 1                |
| 12 | Johanniskraut + Digoxin          | 1             | 1     | 1    | 1                |
| 13 | Johanniskraut + Ethinylestradiol | 1             | 1     | 1    | 1                |
| 14 | Phenytoin + Disulfiram           | 1             | -     | 1    | 1                |
| 15 | Desipramin + Fluvoxamin          | 1             | 1     | 1    | 1                |
| 16 | Clozapin + Erythromycin          | 1             | 1     | 1    | 1                |
| 17 | Venlafaxin + Ketokonazol         | -             | 1     | -    | 1                |
| 18 | Venlafaxin + Metoclopramid       | -             | 1     | 1    | 1                |
| 19 | Venlafaxin + Trimipramin         | -             | -     | -    | 1                |
| 20 | Valproinsäure + Zidovudin        | 1             | -     | 1    | 1                |
| 21 | Valproinsäure + ASS              | 1             | 1     | 1    | 1                |
| 22 | Olanzapin + Fluvoxamin           | 1             | 1     | 1    | 1                |
| 23 | Lithiumsalze + Naproxen          | 1             | 1     | 1    | 1                |

|    | N = 40                         | Psia-Online | mediQ | ifap | arznei-telegramm |
|----|--------------------------------|-------------|-------|------|------------------|
| 24 | Sertralin + Phenytoin          | 1           | -     | 1    | 1                |
| 25 | Risperidon + Ritonavir         | 1           | 1     | 1    | 1                |
| 26 | Carbamazepin + Quetiapin       | 1           | 1     | 1    | 1                |
| 27 | Nortryptilin + Rifampizin      | 1           | -     | 1    | 1                |
| 28 | Nortryptilin + Terbenafin      | 1           | -     | 1    | 1                |
| 29 | Fluvoxamin + Mirtazapin        | 1           | -     | 1    | 1                |
| 30 | Clozapin + Ciprofloxacin       | 1           | 1     | -    | -                |
| 31 | Buspiron + Ritonavir           | -           | -     | 1    | 1                |
| 32 | Carbamazepin + Levetiracetam   | 1           | -     | -    | 1                |
| 33 | Lamotrigin + Ethinylestradiol  | 1           | 1     | 1    | 1                |
| 34 | Fluvoxamin + Diazepam          | 1           | 1     | 1    | 1                |
| 35 | Risperidon + Clozapin          | 1           | -     | -    | 1                |
| 36 | Paroxetin + Clozapin           | 1           | 1     | 1    | 1                |
| 37 | Paroxetin + Rizatriptan        | 1           | -     | 1    | 1                |
| 38 | Risperidon + Paroxetin         | 1           | 1     | 1    | 1                |
| 39 | Bupropion + Metoprolol         | 1           | -     | 1    | 1                |
| 40 | Topiramamat + Ethinylestradiol | 1           | 1     | -    | 1                |

Von den 40 zusammengestellten kritischen Interaktionspaaren wurden 20 in allen vier Informationssystemen gefunden. In PsiaOnline wurden 36 Paare (90%), in mediQ wurden 24 Paare (60%), im ifap-Index 34 Paare (85%) und im arznei-telegramm wurden 39 von 40 Paaren (98%) gefunden.

*Tabelle 5: Treffer zu den unkritischen Interaktionen in den einzelnen Programmen (Vieth 2008: S. 98–99)*

|   | N = 30                    | Psia-Online | mediQ | ifap | arznei-telegramm |
|---|---------------------------|-------------|-------|------|------------------|
| 1 | Acamprosats + Disulfiram  | 1           | 1     | -    | -                |
| 2 | Amitryptilin + Risperidon | 1           | 1     | 1    | 1                |
| 3 | Carbamazepin + Pantozol   | 1           | -     | -    | -                |
| 4 | Escitalopram + Ritonavir  | -           | -     | -    | -                |
| 5 | Citalopram + Triazolam    | 1           | -     | -    | -                |
| 6 | Clozapin + Pirenzepin     | 1           | -     | -    | 1                |
| 7 | Mirtazapin + Clozapin     | 1           | -     | -    | -                |

### 3.2 Evaluation von Arzneimittelinformationssystemen für die Psychiatrie ... 49

|    | N = 30                      | Psia-Online | medIQ | ifap | arznei-telegramm |
|----|-----------------------------|-------------|-------|------|------------------|
| 8  | Mirtazapin + Risperidon     | -           | 1     | -    | -                |
| 9  | Mirtazapin + Olanzapin      | -           | 1     | -    | -                |
| 10 | Lithiumsalze + Gabapentin   | -           | -     | -    | -                |
| 11 | Memantine + Metformin       | -           | -     | -    | -                |
| 12 | Memantine + Donepezil       | -           | -     | -    | -                |
| 13 | Galantamin + Memantine      | -           | -     | -    | -                |
| 14 | Fluoxetin + Mianserin       | -           | 1     | -    | -                |
| 15 | Mirtazapin + Carbamazepin   | 1           | 1     | -    | 1                |
| 16 | Lithiumsalze + Mirtazapin   | 1           | 1     | -    | -                |
| 17 | Acamprosat + Naltrexon      | 1           | 1     | -    | -                |
| 18 | Olanzapin + Aminophyllin    | -           | 1     | -    | -                |
| 19 | Lamotrigin + Paroxetin      | -           | 1     | -    | -                |
| 20 | Risperidon + Galantamin     | -           | 1     | -    | -                |
| 21 | Sertralin + Alprazolam      | 1           | -     | -    | 1                |
| 22 | Topiramat + Lamotrigin      | -           | -     | -    | 1                |
| 23 | Risperidon + Valproinsäure  | 1           | 1     | -    | 1                |
| 24 | Valproinsäure + Tiagabin    | 1           | -     | -    | -                |
| 25 | Valproinsäure + Propranolol | 1           | 1     | -    | -                |
| 26 | Venlafaxin + Lithiumsalze   | 1           | 1     | 1    | 1                |
| 27 | Phenytoin + Grapefruitsaft  | -           | -     | -    | -                |
| 28 | Diazepam + Pantozol         | 1           | -     | -    | -                |
| 29 | Fluoxetin + Olanzapin       | 1           | 1     | 1    | 1                |
| 30 | Mirtazapin + Amitryptilin   | 1           | 1     | -    | -                |

Von den 30 als unkritisch eingestuften Interaktionspaaren wurden lediglich 3 in allen vier Informationssystemen gefunden. In PsiaOnline wurden 17 Paare (57%), in medIQ wurden 15 Paare (50%), im ifap-Index 3 Paare (10%) und im arznei-telegramm wurden 8 von 30 Paaren (27%) gefunden.

Abbildung 12 zeigt grafisch, wie viele Interaktionen insgesamt in den einzelnen Datenbanken jeweils in absoluten Zahlen gefunden wurden.

Nach dieser quantitativen Erhebung wurden die gefundenen Kommentare zu den Interaktionen in den einzelnen Informationssystemen qualitativ bewertet.

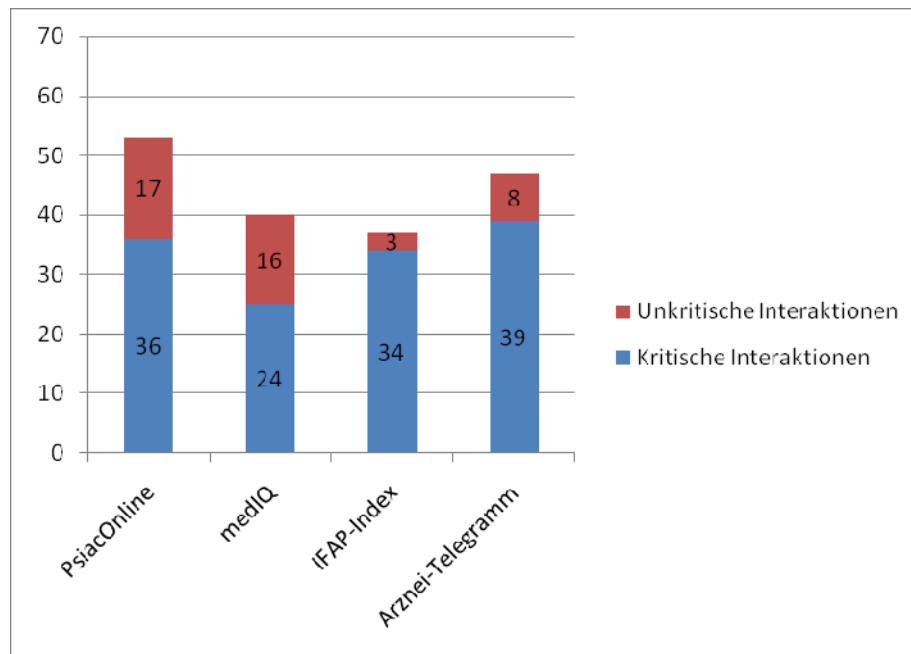


Abb. 12 Vergleich der gefundenen kritischen (N = 40) und unkritischen (N = 30) Interaktionen in absoluten Zahlen

Bei 30 von 36 in PsiaOnline gefundenen kritischen Interaktionen war der Mechanismus richtig beschrieben, bei zwei Interaktionen wurde er korrekt als „unklar“ angegeben. Bei zwei Interaktionen fehlte die Angabe. In medIQ wurden 25 kritische Interaktionspaare gefunden, für weitere neun wurde durch die Zusatzfunktion der verzeichneten CYP-Abbauege trotz fehlender weiterer Angaben immerhin der Mechanismus wiedergegeben. Für 32 der 34 in ifap gefundenen Interaktionen liefert ifap auch den korrekten Mechanismus. Schlusslicht war hier das arznei-telegramm, welches lediglich einen Mechanismus verzeichnet hatte.

Die Literaturangaben wurden in PsiaOnline in 24 von 36 gefundenen „kritischen Paaren“ und 11 von 17 gefundenen „unkritischen Interaktionspaaren“ korrekt in Form der Primärquelle angegeben. In medIQ war dies bei 16 von 24 bzw. 15 von 16, bei ifap bei 26 von 34 bzw. 0 von 3, im arznei-telegramm bei 9 von 39 bzw. 2 von 8 der Fall.

### 3.2 Evaluation von Arzneimittelinformationssystemen für die Psychiatrie ... 51

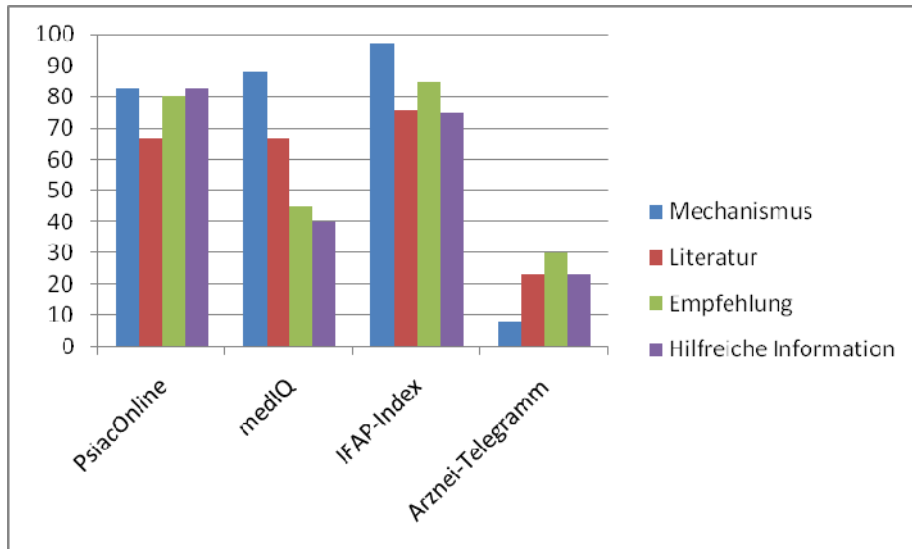


Abb. 13 Bei wie vielen der jeweils gefundenen kritischen Treffer waren Mechanismus, Literatur und Empfehlung korrekt angegeben und die Informationen für den Arzt hilfreich. Angaben in Prozent.

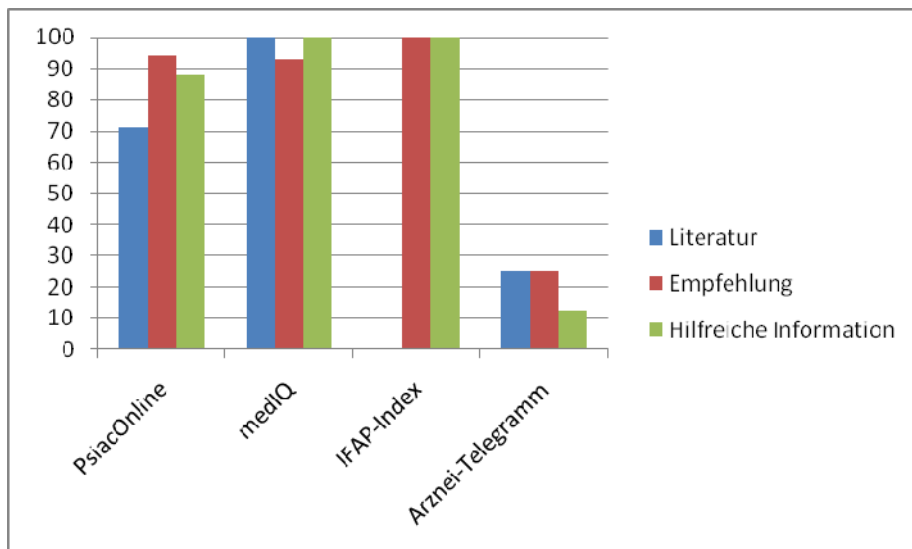


Abb. 14 Bei wie vielen der jeweils gefundenen unkritischen Treffer waren Literatur und Empfehlung korrekt angegeben und die Informationen für den Arzt hilfreich. Angaben in Prozent.

In PsiacOnline wurde bei 29 von 36 „kritischen Paaren“ („unkritische Paare“: 16 von 17) eine korrekte Empfehlung gegeben, das heißt, die Empfehlung wurde nach Studium der Primärquelle und Baxter et al. 2008 von Vieth als korrekt eingestuft. Eine korrekte Empfehlung wurde in medIQ bei 12 der 24 gefundenen Interaktionen (unkritische Paare: 15 von 16) gegeben. ifap lieferte bei 31 der 34 dort gefundenen Paare („unkritische Paare“: 3 von 3) eine korrekte Empfehlung, das arznei-telegramm bei 9 von 39 („unkritische Paare“: 2 von 8), wobei die Angaben dort sehr knapp gehalten waren.

Grafisch aufbereitet und jeweils auf 100% normiert stellen sich die Ergebnisse wie in Abbildung 13 und 14 zu sehen dar. Die Zahlen und Grafiken zeigen, dass die Produkte verschiedene Stärken und Schwächen haben, die im Folgenden dargestellt werden.

### 3.2.3 Diskussion

Im Mittelpunkt der Ergebnisse steht das Projekt PsiacOnline. Es wurde geprüft, ob es inhaltlich für den täglichen Gebrauch geeignet ist und wie vollständig es verglichen mit den anderen Systemen ist. Auch eine gewisse, auf wenigen Kriterien basierende Einschätzung der Usability wurde getroffen:

„[...] PsiacOnline wies eine hohe Trefferquote für die kritischen Interaktionspartner auf, fand alle 14 besonders klinisch relevanten Interaktionen. Auch die Trefferwahrscheinlichkeit bei den eher unproblematischen Kombinationen war die höchste aller Programme mit 57 %. Die Arzneimittelinformationen sind anhand der Zusammenfassung der bekannten Fallstudien oder anderer veröffentlichter Daten erklärt, meist auf einer halben DIN A4-Seite wird der Anwender auf einen Blick informiert. Insgesamt ist PsiacOnline das benutzerfreundlichste Programm [...].“ (Vieth 2008: S. 111)

Das medIQ-System steht in direkter Konkurrenz zu PsiacOnline, überzeugt aber inhaltlich und auch von der Gestaltung Vieth nicht:

„Insgesamt konnte das mediq-Programm nicht überzeugen, da die Sensitivität bei den kritischen Wirkstoff-Wirkstoffinteraktionen mit 50 % gefundenen Paaren zu gering war. Von den 14 besonders kritischen Interaktionspaaren wurden vom MediQ-Programm die wenigsten gefunden (5 Paare fehlten). Der Aufbau der Ergebnisseite erscheint teilweise unübersichtlich, es müssen mehrere Seiten angeklickt werden, um die komplette Information einzusehen, was neben der niedrigen Sensitivität eher ein Nachteil in der Benutzerfreundlichkeit ist.“ (Vieth 2008: S. 112)

Der bereits in Kapitel 3.1.1.3 angesprochene IFAP-Index, der in verschiedenen Varianten erhältlich ist, schnitt in der Klinik-Version inhaltlich weniger

### 3.2 Evaluation von Arzneimittelinformationssystemen für die Psychiatrie ... 53

gut ab, da er zwar eine hohe Trefferquote liefert, aber nur, weil dort auch Interaktionen zu ganzen Wirkstoffgruppen gefunden werden, zu denen ein Wirkstoff gehört:

„Das ifap-Programm wies gemeinsam mit dem PsiacOnline die höchsten Punktzahlen bei der Hilfreich-Kategorie auf. Die gute Treffer-Quote bei den kritischen IA-Partnern wurde jedoch erzielt, da das Programm 74 % der Paare über ihre pharmakologische Gruppe fand. Dies ist der eindeutig größte Nachteil des ifap-Programms. [...] Ein wichtiger Vorteil des Programms ist die Kategorie Maßnahmen/Empfehlungen, welche sehr detailliert und praktisch formuliert wurden. Nur im ifap-Programm wurde man teilweise auch auf andere Medikamente hingewiesen, die man gefahrloser kombinieren könnte.“ (Vieth 2008: S. 113)

Das arznei-telegramm bietet, ebenso wie der IFAP-Index, den Interaktionscheck als Zusatztool an und bietet inhaltlich einen sehr guten Überblick, überzeugt aber in der Usability nicht:

„Beim arznei-telegramm, welches den Arzneimittelinteraktionscheck wie das IFAP-Programm nur als Zusatz-Tool anbietet, fand sich die höchste Sensitivität von allen Programmen. Wenn jemand auf kurze Informationen ohne ‚Schnickschnack‘ Wert legt und es ihm v. a. um die Vermeidung von schweren Interaktionen geht ohne genauer zu erfahren, warum es dazu kommen kann, könnte er dieses Programm verwenden. [...] Ein großer Nachteil gegenüber den anderen Programmen ist tatsächlich das fast komplette Fehlen einer Empfehlung zur gefundenen Interaktion. [...] Bei der Anwenderfreundlichkeit gibt es Abzüge, da es viele Klicks braucht, bis alle verfügbaren Informationen gesichtet sind. Ein weiterer Minuspunkt ist, dass sich nur maximal 4 Wirkstoffe gleichzeitig suchen lassen.“ (Vieth 2008: S. 114)

Bei der Bewertung der verschiedenen Systeme ist zu bedenken, dass es sich nur bei PsiacOnline und bei medIQ um spezielle Informationssysteme für Wechselwirkungen in der Psychiatrie handelt. Die beiden anderen Systeme bieten Wechselwirkungsinformationen nur als Zusatzfunktion an und sie beschränken sich bei den Medikamenten nicht auf die in der Psychiatrie eingesetzten, sondern decken das gesamte in Deutschland erhältliche Sortiment ab.

### 3.3 Laborinformationssysteme

Die Klasse der *Laborinformationssysteme* (LIS) – auch *Laborinformations- und Managementsysteme* oder *Laborinformationsmanagementsysteme* (LIMS) – umfasst Systeme für sehr verschiedene Einsatzzwecke. So gibt es spezielle Softwareprodukte für Umweltlabore in Kläranlagen, für die klinische Chemie in Krankenhäusern oder auch generische Produkte, welche in einer Vielzahl von Anwendungskontexten einsetzbar sein sollen. An dieser Stelle kann keine umfassende Übersicht über die Vielzahl der verfügbaren Systeme gegeben werden, jedoch soll die allgemeine Funktionalität, die gängige Produkte bieten, dargestellt werden.

#### 3.3.1 Funktionen eines Laborinformationssystems

Laborinformationssysteme (LIMS) unterstützen im optimalen Fall den gesamten Arbeitsprozess im Labor. Die Funktionen eines Laborinformationssystems, wie sie die meisten Labore benötigen, fassen Paszko et al. 2002 wie folgt zusammen:

“All Laboratory Information Management Systems (LIMS) must provide certain basic functionality: sample login, sample tracking, data entry, quality control/quality assurance, and reporting.” (Paszko et al. 2002: S. 23)

Laborinformationssysteme dienen also der Erfassung von eingehenden Laborproben, der Nachverfolgung der Laborproben innerhalb des Labors, der Erfassung der in den Proben gemessenen Werte, der Qualitätskontrolle und der Befunderstellung.

Die Erfassung der eingehenden Proben kann entweder manuell oder automatisch erfolgen, zum Beispiel per aufgeklebtem Barcode. Die Übernahme der gemessenen Werte aus den Laborgeräten kann mit standardisierten Schnittstellen erfolgen. An beiden Stellen besteht jedoch noch Nachholbedarf, die manuelle Eingabe ist bei TDM-Laboren eher die Regel als die Ausnahme, wie auch die Studie in Kapitel 5.3 zeigt.

#### 3.3.2 Swisslab 2 am Universitätsklinikum Mainz

Um einen Eindruck vom Stand der Technik von Laborinformationssystemen in der Medizin zu gewinnen, wird an dieser Stelle exemplarisch das am Universitätsklinikum Mainz eingesetzte System erläutert, welches im Rahmen

eines Vor-Ort-Besuchs analysiert wurde. Im neurochemischen Labor des Universitätsklinikums Mainz kommt das Produkt Swisslab 2 der Firma Swisslab<sup>3</sup> zum Einsatz.

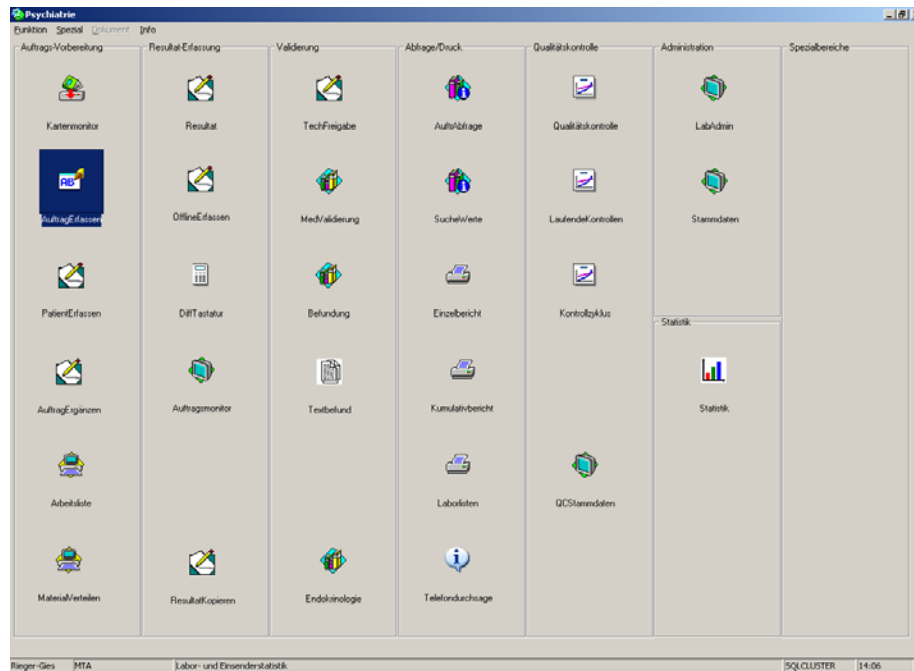


Abb. 15 Funktionsübersicht Swisslab

### 3.3.2.1 Anforderung von Konzentrationsbestimmungen

Der erste Schritt in der Verarbeitung einer Laborprobe ist die häufig schriftliche, manchmal aber auch elektronische Anforderung einer Konzentrationsbestimmung. In einem vom behandelnden Arzt auszufüllenden Formular („Anforderungsbogen“) wird abgefragt, welche(r) Wirkstoff(e) im Serum des Patienten bestimmt werden soll(en). Am Uniklinikum Mainz ist ein elektronisches Krankenhausinformationssystem (KIS) im Einsatz, welches unter anderem die persönlichen Daten des Patienten beinhaltet. Die Laborsoftware Swisslab hat direkten Zugriff auf die Daten des KIS. Es muss also vom anfordernden Arzt nur ein Barcode, der den Patienten identifiziert, auf den Anforderungsbogen geklebt werden. Der Barcode wird dann im Laborgescannt und die Patientendaten aus dem KIS in Swisslab übernommen.

<sup>3</sup> inzwischen übernommen von Roche Diagnostics GmbH

Niedergelassene Ärzte, welche das Labor mit einer Konzentrationsbestimmung beauftragen, können eine eigene Auftragsnummer angeben, welche den Patienten auf Seiten der Arztpraxis eindeutig identifiziert, so dass die Ergebnisse aus dem Labor diesem später wieder zugeordnet werden können. Weitere personenbezogene Daten werden, soweit dies datenschutzrechtlich zulässig ist, dem Labor in schriftlicher Form auf dem Anforderungsbogen übermittelt, so dass dem Labor auch im Fall der externen Einsender die notwendigen Daten zur Befunderstellung vorliegen.

### 3.3.2.2 Auftrags erfassung

The screenshot displays the 'Auftrags erfassung - Psychiatrie' window. At the top, there are fields for 'Funktion', 'Auswahl', 'Blutgruppe', 'Erfasstart', 'Spezial', 'Dokument', and 'Info'. Below this, patient information is entered: 'Lauf' (4), 'AuftragsNr' (16073780), 'Laboreingang' (22.09.2009 14:08), 'Fallnummer' (S00080486), 'PatientNr' (00080486), 'EinsCode' (PSEX), 'EinsNr', 'Art' (S), 'Kt' (K), and 'ZNR'. Patient name 'Mex' and 'Muster' with birth date '01.05.1987' are also visible. The main area shows a list of substances under 'Analyt' and 'Text' columns. 'Probeneingang' is highlighted in blue. At the bottom, there are function keys: 'Hilfe (F1)', 'Patient (F2)', 'Abbruch (F3)', 'Neu (F4)', 'CodeNeu (F5)', 'Kumulativ (F6)', 'Bemerkung (F7)', 'Speichern (F8)', 'Freigabe (F9)', and 'Sperrt (F10)'. The status bar at the bottom indicates 'Finger-Ges MTA', 'Anzeige der Ergebnisse zum Auftrag', and 'SQL CLUSTER | 14.08'.

Abb. 16 Erfassung des Auftrags in Swisslab

Mit dem Probeneingang wird der Auftrag erfasst und die im Anforderungsbogen eingetragen zu bestimmenden Medikamente in Swisslab ausgewählt. Dies wird in Mainz normalerweise am Morgen nach Anlieferung der Proben im Büro des Labors durchgeführt. Swisslab erzeugt daraufhin mehrere so genannte Arbeitslisten für das Labor, die die Proben gruppiert nach den zu bestimmenden Wirkstoffen enthalten, so dass diese effizient abgearbeitet werden können.

Auf der Rückseite des Anforderungsbogens können weitere Daten zum Patienten, wie die komplette Medikation des Patienten, die bisher nicht im KIS abgelegt ist, eingetragen werden. Insgesamt sind dies:

- Gesamtmedikation
- Clinical Global Impression (Severity (CGI-S) und Improvement (CGI-I))
- Grund der Anforderung

Diese Informationen werden erst mit der Einführung der elektronischen Patientenakte (EPA) digital im KIS verfügbar sein. Swisslab sieht momentan allerdings auch eine Übernahme dieser Daten nicht vor, d.h. der Papierbogen muss zur späteren Befundung der ermittelten Werte im Labor bereit gehalten werden, um dem befundenden Laborarzt den Zugriff auf die Daten zu ermöglichen.

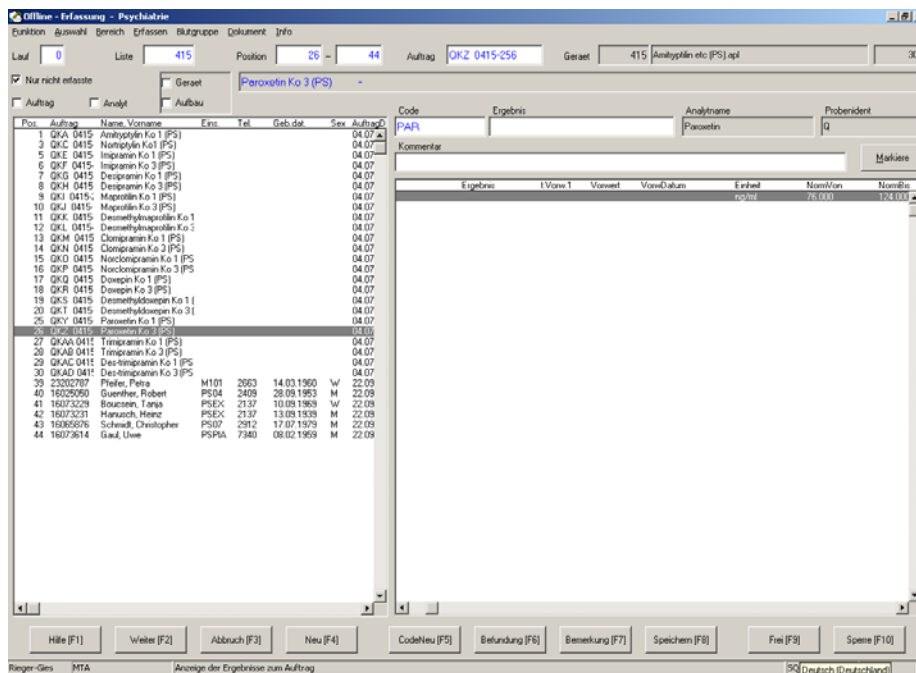


Abb. 17 Erfasste Aufträge und Qualitätskontrollen

Die erzeugten Arbeitslisten sind dann auf den Arbeitsplatzrechnern im Labor abrufbar und dienen als Anleitung dafür, welche Proben in welcher Reihenfolge in die HPLC-Maschinen eingelegt werden, um die bestimmten Werte in ebendieser Reihenfolge wieder zu erhalten. Als besonderes Feature sind in der Software die notwendigen Kontrollproben, die vor dem Start der

Messung der Patientenproben, gemessen werden, um die einwandfreie Funktion der HPLC-Geräte sicherzustellen, bereits in die Arbeitsliste eingetragen (siehe Abbildung 17).

The screenshot displays the 'Dilution - Erfassung - Psychiatrie' software interface. The window title is 'Dilution - Erfassung - Psychiatrie'. The interface is divided into several sections:

- Top Bar:** Contains fields for 'Funktion', 'Auswahl', 'Bereich', 'Erfassung', 'Blutgruppe', 'Dokument', and 'Info'. Below this, there are fields for 'Liste' (415), 'Position' (40-44), 'Auftrag' (16025050), 'Gerat' (415), and 'Analytname' (Analytiten etc [PS] opt).
- Form Header:** Includes 'Nur nicht erfasste' checkbox, 'Gerat' (Guenther, Robert), 'Geb.dat.' (28.09.1953), 'M', 'PS04 S P 9333895', 'Thüringer Str 55126 Mainz', and '08.09.2009 - 2409'.
- Form Body:** A table with columns: Pos., Auftrag, Name, Vorname, Eins., Tel., Geb.dat., Sex, AuftragD. The table lists various samples and their corresponding patient information. The patient 'Guenther, Robert' is highlighted in row 40.
- Form Footer:** Includes fields for 'Code' (DCI), 'Ergebnis', 'Analytname' (Nackkomprimen), and 'Probenident' (1602505002). There is also a 'Kommentar' field and a 'Markiere' button.
- Bottom Bar:** Contains a row of function keys: 'Hilfe [F1]', 'Weiter [F2]', 'Abbruch [F3]', 'Neu [F4]', 'CodeNeu [F5]', 'Befundung [F6]', 'Bemerkung [F7]', 'Speichern [F8]', 'Frei [F9]', and 'Sperrt [F10]'. Below the keys, it shows 'Finger-Ges MTA' and 'Eingabe des Resultats. <Return>=Übernehmen, <Tab>=KommentarEingabe'.

Abb. 18 Erfassung der Konzentrationen

Nach der Bestimmung der Wirkstoffkonzentrationen der Patientenproben und der Kontrollproben werden diese in der Erfassungsansicht (Abbildung 18) eingetragen.

### 3.3.2.3 Befunderstellung

Anschließend kann die Befundung durchgeführt werden. Dazu steht eine Plausibilitätskontrolle zur Verfügung, welche auf eine Abweichung von fest vorgegebenen Wertebereichen hinweist. Zur Befundung wird wieder die Rückseite des Anforderungsbogens herangezogen. Es muss deshalb zur Befundung immer die Papierversion des Anforderungsbogens vorliegen. Es ergibt sich an dieser Stelle also ein Medienbruch, der erheblichen Mehraufwand im Labor zur Folge hat. Die Befundung wird in Mainz derzeit ähnlich detailliert wie in Regensburg durchgeführt (siehe Kapitel 5.2).

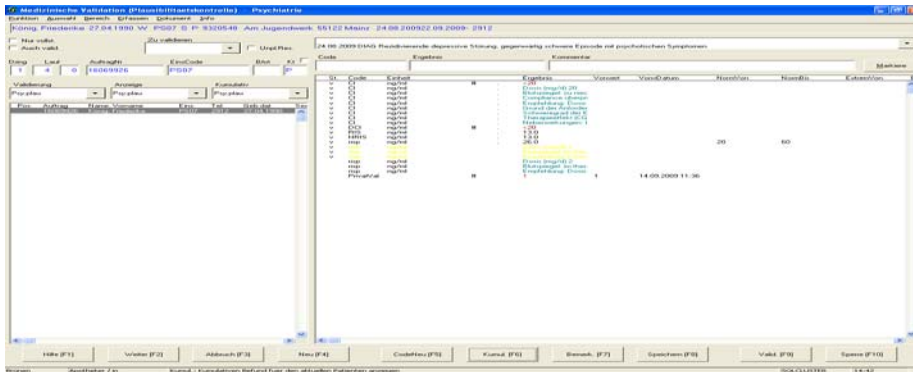


Abb. 19 Plausibilitätskontrolle der gemessenen Werte

Anhand verschiedener Literaturdatenbanken beschafft sich der Labormediziner die zur Befundung notwendigen Informationen manuell, d.h. mit Hilfe von Nachschlagewerken oder online. In Mainz wird dazu hauptsächlich die Rote Liste und PsiaOnline herangezogen. Der Anforderungsbogen wird anschließend archiviert.

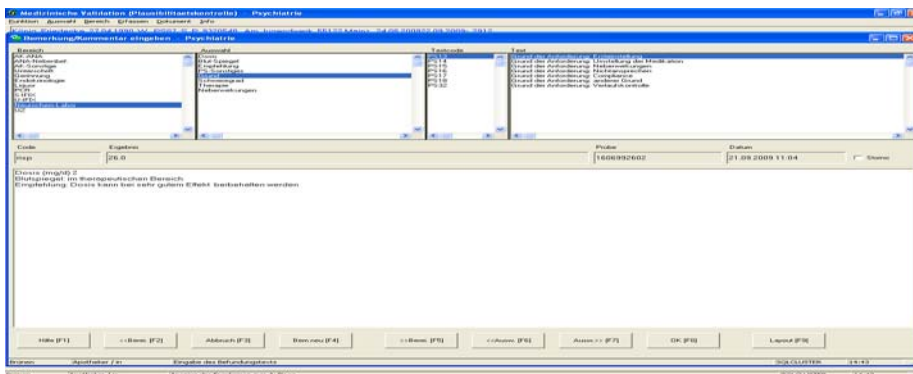


Abb. 20 Kommentierung des Befundes mit Hilfe von Textbausteinen

Der Befund selbst wird aus knapp gehaltenen Textbausteinen zusammengesetzt, welche in Swisslab hinterlegt und auch geändert werden können. Wie in Abbildung 20 zu sehen, kann dies zum Beispiel die aus zwei Bausteinen bestehende Empfehlung an den behandelnden Arzt sein: „Blutspiegel im therapeutischen Bereich“ und „Dosis bei sehr gutem Effekt beibehalten“. Der Befund wird anschließend per Fax, Post oder direkt per KIS dem behandelnden Arzt zugestellt. Er erhält sowohl den gemessenen Wert als auch den textuellen Befundkommentar.

Da die in Mainz eingesetzte Software an das KIS angebunden ist und so die eindeutige Patientennummer in Swisslab genutzt wird, steht der gesamte Befundverlauf eines Patienten zur Verfügung, außer es handelt sich um eine Probe eines externen Einsenders (siehe Abbildung 21). Auch dem behandelnden Arzt im Klinikum Mainz steht der Befundverlauf über das KIS zur Verfügung.

Abb. 21 Verlaufsansicht der Befunde eines Patienten

Möchte man die Relation des gemessenen Wertes zur Dosis in den Befund aufnehmen, so muss man entweder manuell, z.B. mit Hilfe der in Kapitel 2.3.3 dargestellten Formel den dosisbezogenen Referenzbereich berechnen oder man zieht eine zusätzliche Software zu Rate, welche diese Berechnung vornimmt. Allerdings steht diese Software nur für eine sehr beschränkte Zahl von Wirkstoffen zur Verfügung, wie im folgenden Kapitel gezeigt wird.

### 3.4 Pharmakokinetik-Software

Eine spezielle Gattung von Software ist die Pharmakokinetik-Software, welche versucht, auf Basis von statischen oder statistischen Modellen die in Kapitel 2.1.1 beschriebene Pharmakokinetik zu simulieren.

Diese Software wird speziell für die pharmakologische Forschung aber auch für das therapeutische Drug Monitoring und die Therapieoptimierung entwickelt und ausschließlich in diesen Bereichen eingesetzt.

### 3.4.1 Funktionalität

Ziel ist es, meist auf Basis von im System hinterlegten Studiendaten und einzugebenden Patientendaten wie Gewicht, Größe, verabreichter Dosis etc., eine Vorhersage der zu erwartenden Serumkonzentration des Wirkstoffs im Blut zu erreichen. Oder umgekehrt: Welche Dosis wird für diesen individuellen Patienten benötigt, um eine bestimmte Serumkonzentration im Steady-State zu erreichen.

### 3.4.2 Produktübersicht

Einige Produkte werden an dieser Stelle beschrieben, da sie exemplarisch für diese Softwaregattung stehen. Eine ständig aktualisierte Übersicht momentan verfügbarer Softwareprodukte in diesem Bereich bietet David Bourne (Bourne 2009), wobei sehr viele Produkte offenbar nicht mehr weiterentwickelt werden oder nicht mehr erhältlich sind. Getestet wurden die Produkte T.D.M.S 2000 (kostenlose Testversion), tdm for R (Open source), Kinetica (kostenlose Testversion) und PK-Sim (kostenlose Testversion).

#### 3.4.2.1 T.D.M.S 2000

Speziell zur Dosisoptimierung steht die Software „T.D.M.S 2000“ des amerikanischen Herstellers Healthware Inc. zur Verfügung. Sie bietet für 15 verschiedene Wirkstoffe eine Prognose der zu erwartenden Wirkstoffkonzentration bei einer bestimmten Dosis anhand eines nicht näher spezifizierten statistischen bayesianischen Modells an. Sie läuft unter Windows 95 bis XP (Anderson et al. 2003; Healthware Inc. 2003).

#### 3.4.2.2. tdm for R

Ebenfalls auf Basis eines bayesianischen Modells arbeitet „tdm for R“. Es nutzt nach den auf der Webseite zur Verfügung gestellten Informationen ein Markov-Ketten-Monte-Carlo-Verfahren und unterstützt 17 verschiedene Wirkstoffe. Einsatzzweck ist die Dosisoptimierung im Rahmen des therapeutischen Drug Monitoring und die wissenschaftliche Auswertung von Messreihen, die im Rahmen klinischer Studien erhoben wurden. Bei tdm for R

handelt es sich um eine Bibliothek für die bekannte Open-Source-Statistik-Software „R“ (Chen et al.).

### 3.4.2.3 PK-Sim<sup>®</sup>

Die Software PK-Sim der Firma Bayer Technology Services soll die Wirkstoffentwicklung in der pharmazeutischen Industrie unterstützen. PK-Sim ermöglicht die Simulation des kompletten LADME-Prozesses im menschlichen Körper.

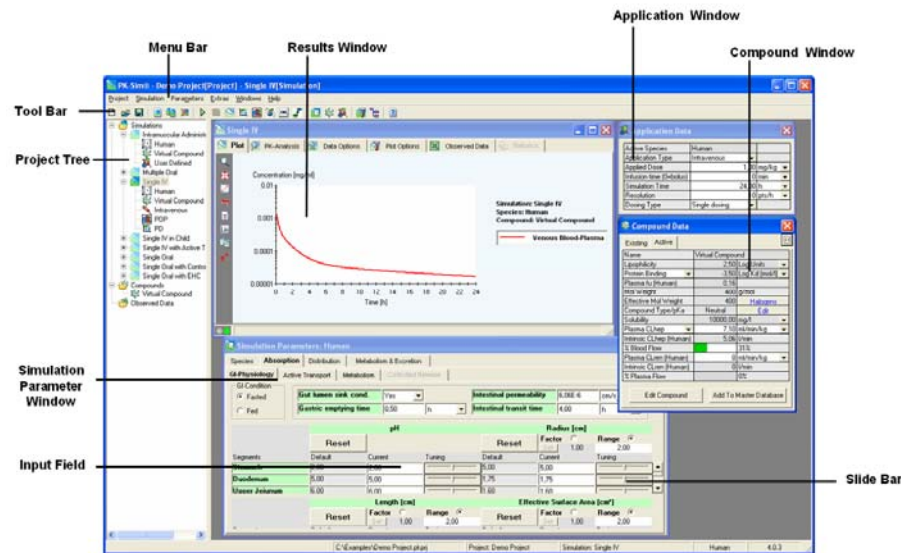


Abb. 22 Screenshot der Software PK-Sim<sup>®</sup> (Quelle: Bayer Technology Services)

Speziell die zu erwartenden pharmakologischen Parameter wie beispielsweise Clearance und Bioverfügbarkeit, aber auch der zu erwartende Effekt eines Medikaments, können mit Hilfe von Simulationen prognostiziert werden. Dies wird im Vorfeld klinischer Studien unter anderem zur Risiko- und Wirksamkeitsabschätzung durchgeführt. Die Software richtet sich damit hauptsächlich an Labore und Wissenschaftler innerhalb der pharmazeutischen Industrie (Bayer Technology Services).

### 3.4.2.4 Kinetica

Im selben Anwendungsbereich einsetzbar ist die Software Kinetica von Thermo Scientific. Sie bietet sowohl Pharmakokinetik- als auch Pharmako-

dynamik-Simulationsfunktionen. Besonderer Schwerpunkt liegt auf der schnellen Datenauswertung klinischer Studien. Kinetica erlaubt den Datenimport aus LIMS und bringt eine so genannte Template-Funktion mit, die es erlaubt, Programmeinstellungen und Auswertungsvorgehen zu speichern und so auf zukünftige Datensätze sofort wieder anwenden oder an andere Nutzer der Software weiter geben zu können. Eine auf Visual Basic basierende Scripting-Sprache erlaubt die Programmierung von Makros, um komplexe mehrstufige Auswertungen zu automatisieren (Thermo Scientific).

### 3.4.3 Diskussion

PK-Sim und Kinetica sind professionelle Softwareprodukte, die schwerpunktmäßig zur Auswertung von Daten kontrollierter Studien und zur Abschätzung von Dosis-Wirkstoffkonzentration-Effekt-Beziehungen in der Arzneimittelforschung entwickelt wurden. Sie lassen die Modellierung komplexer pharmakokinetischer Modelle für einzelne Wirkstoffe zu, sind jedoch nicht für den Einsatz in einem Routinelabor gedacht. Sie erfordern großes biochemisches Spezialwissen bei der Modellierung von pharmakokinetischen Modellen neuer Wirkstoffe.

T.D.M.S 2000 und tdm for R sind – wie ihr Name schon sagt – speziell für das TDM entwickelte Produkte, wobei letzteres lediglich eine Bibliothek für das weit verbreitete Open-Source-Statistikprogramm R ist. Beide Programme sind vom Funktionsumfang her vergleichbar, tdm for R bietet jedoch nur eine kommandozeilenbasierte Eingabemöglichkeit mit einfachen Textmenüs, während T.D.M.S 2000 immerhin eine recht spartanische grafische Oberfläche zur Verfügung stellt. Beide Produkte arbeiten mit bayesianischen Modellen, wobei bei T.D.M.S 2000 keine weiteren Informationen über die verwendeten Algorithmen gegeben werden. Bei tdm for R erfährt man, dass es sich um ein Markov-Ketten-Monte-Carlo-Verfahren handelt. Schwachstelle dieser beiden und auch aller anderen Produkte ist die Unterstützung für nur wenige Wirkstoffe, wobei die beiden getesteten Programme diejenigen sind, welche mit 17 (tdm for R) bzw. 15 (T.D.M.S 2000) die meisten Wirkstoffe unterstützen, allerdings nur jeweils zwei in der Psychopharmakotherapie zum Einsatz kommende. Diese Programme eignen sich, wie auch die anderen in Bourne 2009 verzeichneten, also für das psychiatrische TDM nur sehr eingeschränkt.



## 4 Wissensbasierte Systeme in der Medizin

In diesem Kapitel werden die informationswissenschaftlichen Grundlagen wissensbasierter Systeme und die Besonderheiten im medizinischen Bereich ausgeführt. Es wird auf die notwendigen Grundlagen und Begriffe, den Stand der Technik der Wissensrepräsentation und -akquisition sowie der medizinischen Entscheidungsfindung eingegangen. Abschließend werden Probleme wissensbasierter Systeme in der Medizin und deren Vermeidung diskutiert.

### 4.1 Grundlagen und Begriffe

Bei der Betrachtung medizinischen Wissens warnt W. J. Clancey vor „einer Verwechslung dokumentierter Erfahrung und dokumentierten Theorien mit menschlichem Wissen“ (Clancey 1995 zitiert nach Spreckelsen et al. 2009) und stimmt damit mit einer Definition von Rainer Kuhlen überein. Nach Kuhlen ist Wissen der Rohstoff für Information. Kuhlen bezeichnet es als „kognitive Strukturen oder mentale Repräsentationen“ (Kuhlen 1995: S. 38). Diese können durch Abbildung in technische Systeme repräsentiert werden. Eine andere Definition bezeichnet Wissen als „die Fähigkeit, komplexe Probleme selbstständig lösen zu können“ (Spreckelsen et al. 2009: S. 10).

Nach Hammwöhner 2004 ist „Wissen mit Glauben und Meinen den Erkenntniszuständen zuzurechnen“ (ebd.), gehört also einer ganz anderen Kategorie an als Information, welche Hammwöhner dem Bereich der Kommunikation zuordnet. Das Informieren oder „Erteilen einer Auskunft“ (ebd.) ist nach Hammwöhner eine Handlung (Aktion), die zum Beispiel in Form eines menschlichen Sprechakts oder als „computervermittelte Kommunikation“ (ebd.) durch Interaktion mit einem Informationssystem erfolgen kann.

Auch wenn in der vorliegenden Arbeit von wissensbasierten Systemen die Rede ist, so erscheint das selbstständige Lösen von Problemen für diese Systeme jedoch noch ein sehr hoher Anspruch zu sein. In der Literatur zu wissensbasierten Systemen wird der Begriff „Wissen“ pragmatisch auch eher so verwendet als wäre Wissen ein Material, welches gewonnen oder erzeugt, dann gelagert und bearbeitet und schließlich, wenn benötigt, genutzt werden

kann. In der KI, wie in der Informationswissenschaft, würde man für dieses „Material“ eher den Begriff „Daten“ verwenden. Gemeint ist im Sinne wissensbasierter Systeme die technische Abbildung menschlichen Wissens, mit der ein Rechner arbeiten kann.

Der Anspruch der Abbildung menschlichen Wissens, also die Erzeugung und Bearbeitung der Repräsentation von Wissen, trifft im medizinischen Bereich auf besondere Schwierigkeiten. Mit den außerordentlichen Fortschritten der Molekularbiologie und der Biochemie in den letzten Jahrzehnten ist das Grundlagenwissen in diesen Bereichen geradezu explodiert. Allerdings sind die biochemischen Vorgänge im menschlichen Körper so komplex, dass das Wissen darüber immer noch sehr lückenhaft ist, so dass allein auf dieser Basis (noch) keine medizinischen Behandlungsentscheidungen getroffen werden können (Spreckelsen et al. 2009: S. 10).

Die meisten medizinischen Behandlungsentscheidungen gründen auf klinischem Erfahrungswissen (Spreckelsen et al. 2009: S. 11) oder auf Leitlinien (Spreckelsen et al. 2009: S. 192). Auch wenn dem behandelnden Arzt wissenschaftliche Studien als Basis für seine Arbeit zur Verfügung stehen, ist die Quote zutreffender Erstdiagnosen immer noch sehr gering. Nach Studien von Sadegh-Zadeh 1981 und 1994 liegt die Quote bei etwas über 60% (Sadegh-Zadeh 1981, 1994).

#### 4.1.1 Wissensbasierte Systeme (WBS)

Wissensbasierte Systeme und Entscheidungsunterstützungssysteme (Expertensysteme) stehen in engem Zusammenhang. Sie werden dem Bereich der so genannten künstlichen Intelligenz (KI) zugeordnet. Oftmals werden die Begriffe Expertensystem und wissensbasiertes System fälschlicherweise synonym gebraucht (Kurbel 1992: S. 26).

Ziel wissensbasierter Systeme ist die Trennung der ausführenden Programmlogik von der Repräsentation des zu verarbeitenden Wissens:

„Ein wissensbasiertes System ist ein Softwaresystem, bei dem das Fachwissen über ein Anwendungsgebiet („Domain knowledge“) explizit und unabhängig vom allgemeinen Problemlösungswissen dargestellt wird.“ (Kurbel 1992: S. 18)

Ein Expertensystem ist eine spezielle Ausprägung eines Wissensbasierten Systems, welches den Aufbau eines WBS hat, für einen speziellen Anwendungszweck vorgesehen ist und eine gewisse Problemlösekompetenz besitzt:

„Ein Expertensystem ist ein Programm, das in einem eng abgegrenzten Anwendungsbereich die spezifischen Problemlösefähigkeiten eines menschlichen Experten zumindest annähernd erreicht oder übertrifft.“ (Kurbel 1992: S. 22)

Der Begriff Expertensystem lässt sich nach (Kurbel 1992: S. 22) am besten erläutern, wenn man überlegt was einen menschlichen Experten auszeichnet. Kurbel verwendet dazu folgende Abbildung aus Randall Davis' Aufsatz „Expert Systems: Where are we? And Where Do we Go From Here?“ aus dem Jahr 1982:

| THE NATURE OF EXPERTISE |   |
|-------------------------|---|
| A Range of Behaviors:   | solve the problem<br>explain the result<br>learn<br>restructure knowledge<br>break rules<br>determine relevance<br>degrade gracefully |

Abb. 23 The Nature of Expertise (Quelle: Davis 1982)

Ein Experte sollte also das gegebene Problem lösen und das Ergebnis erklären können, lernfähig sein, das gegebene Wissen neu strukturieren können, auch mal die Regeln brechen können, wenn notwendig, die eigenen Kompetenzen einschätzen können und sich auch zurücknehmen, wenn er die Grenzen derselben erkannt hat (Davis 1982; Kurbel 1992: S. 22)

#### 4.1.2 Clinical-Decision-Support-Systeme (CDSS)

Allgemein kann jedes Software-basierte System, welches einem Mediziner bei der Findung einer Entscheidung hilft, ein klinisches Entscheidungsunterstützungssystem genannt werden (Lehmann 2005: S. 488; Berner et al. 2007).

Dies kann ein einfaches Arzneimittelinformationssystem (Shortliffe 1990), aber auch ein komplexes wissensbasiertes System sein.

Bei der Betrachtung des „Mensch/Maschine-Ensembles“ (Lehmann 2005: S. 511) werden in der Literatur zwei Klassen von Systemen unterschieden, wobei die realen Ausprägungen sich nicht immer eindeutig der einen oder der anderen Klasse zuordnen lassen. Zum einen sind dies die so genannten prophetischen CDSS, die selbstständig eine ärztliche Behandlungsentschei-

dung treffen, zum anderen die instrumentellen CDSS, welche den Arzt in seiner eigenen Entscheidungsfindung unterstützen (Woods et al. 1988).

#### 4.1.2.1 *Prothetische CDSS*

Diese CDSS werden den Expertensystemen im engeren Sinne zugeordnet, da sie den Anspruch erheben, selbstständig zu einer Behandlungsentscheidung zu kommen. Aus rechtlichen und ethischen Gründen wäre der Einsatz vollkommen autark entscheidender Systeme im medizinischen Bereich kaum vertretbar (Lehmann 2005: S. 510).

#### 4.1.2.2 *Instrumentelle CDSS*

Instrumentelle CDSS sollen den Arzt nicht ersetzen oder ihm Entscheidungen abnehmen. Stattdessen bieten sie ihm Hilfestellung beim Entscheidungsfindungsprozess, indem sie ihm zusätzliche Informationen oder Daten zur Verfügung stellen, um fundierte Entscheidungen treffen zu können.

Ein instrumentelles CDSS sollte für den menschlichen Entscheider die Informationen, die er für die aktuelle Entscheidung benötigt, leicht und schnell zugänglich machen. Dabei sollte es ein „transparentes Systemverhalten“ (Lehmann 2005: S. 511) zeigen und eine „intuitiv verständliche Darstellung“ (ebd.) bieten.

Lehmann 2005 unterscheidet nicht nur nach der Kompetenzverteilung zwischen menschlichem Entscheider und CDSS, sondern auch nach „Interaktionstypen“ (ebd.):

- Als „Berater“ bezeichnet Lehmann ein System, welches „auf Anforderung zusätzliches Fachwissen zur Verfügung stellt“. Dabei geht die Initiative vom Nutzer aus.
- Beim sog. „Erinnerer“ liegt die Initiative beim System. Es gibt unabhängig von Benutzereingaben eigenständige Warnungen (Alerts) aus, um den Benutzer zu notwendigen Handlungen aufzufordern.
- Der „Kritisierer“ („Debiaser“, „Watch Dog“) reagiert auf Dateneingaben des Benutzers und weist ihn auf „Fehler, Unvollständigkeiten oder Inkonsistenzen“ hin.
- Der „Lotse“ führt den Nutzer schrittweise „durch einen Suchraum oder eine Problemsituation“, wobei die Auswahl der jeweils nächsten möglichen Schritte durch das System erfolgt.

Diese Klassifikation der Rollen, in welcher instrumentelle CDSS dem Nutzer gegenüber in Erscheinung treten, ist sicherlich nicht vollständig und eindeutig. Außerdem kann ein System durchaus verschiedene Rollen vereinigen.

### 4.1.3 Wissensrepräsentation

Nach Stock 2008 kann der Begriff Wissensrepräsentation in der Informationswissenschaft wie folgt definiert werden:

„Wissensrepräsentation ist die Wissenschaft, Technik und Anwendung von Methoden und Werkzeugen, Wissen derart abzubilden, damit dieses in digitalen Datenbanken optimal gesucht und gefunden werden kann. Sie ermöglicht die Gestaltung von Informationsarchitekturen, die – auf Grundlage von Begriffen und Relationen arbeitend – gestatten, Wissen in seinen Bedeutungszusammenhängen darzustellen. Ohne elaborierte Techniken zur Wissensrepräsentation ist es unmöglich, das ‚semantische Web‘ zu gestalten. Wissensrepräsentation stellt Methoden und Werkzeuge bereit, Dokumente durch einen Stellvertreter, dem Surrogat, in einer digitalen Datenbank abzubilden. Da hierbei Informationen über Dokumente kreiert werden, ermöglicht Wissensrepräsentation den Aufbau von Metadaten.“ (Stock et al. 2008: S. XI)

Als Menschen verwenden wir Symbolsysteme, wie Zahlen, Schrift und Sprache um Wissen festzuhalten und mitzuteilen. Symbolsysteme folgen syntaktischen Regeln, die festlegen, welche Zeichen verwendet und wie sie kombiniert werden können. Werden technische Systeme zur Wissensrepräsentation verwendet, so kommen ebenfalls Symbolsysteme zum Einsatz.

Es wurden verschiedene Methoden und Techniken zur Wissensrepräsentation, wie Regelsprachen, relationale Datenbanken, Beschreibungslogiken und andere geschaffen. Formale Logiken wie die Prädikatenlogik erlauben den Aufbau von Wissensbasen und Inferenzsystemen, deren Vollständigkeit und logische Korrektheit geprüft werden kann. Sie haben oft eine sehr große Ausdrucksmächtigkeit und eine flexible Syntax. Dies kann für die Pflege einer Wissensbasis von Nachteil sein, da es für den Menschen sehr schwierig ist, Inhalte bestehender Wissensbasen nachzuvollziehen. So lassen sich inhaltliche oder Modellierungsfehler oftmals nur schwer aufdecken (Spreckelsen et al. 2009: S. 119).

Daher wurden Repräsentationsformate geschaffen, welche diese Nachteile nicht haben sollen. Sie vereinfachen durch eine begrenzte Syntax und Ausdrucksmächtigkeit die Erstellung von Wissensbasen. Erreicht wird dies durch

einfach zu erkennende Symbole, welche durch die Inferenzmaschine wieder Ausdrücken formaler Logik zugeordnet und anschließend interpretiert werden.

Ein weiteres Beispiel für ein Repräsentationsformat ist die Regel. In einem regelbasierten System kann Wissen durch die Angabe von Wenn-dann-Beziehungen ausgedrückt werden.

#### *4.1.3.1 Regeln*

Ein wissensbasiertes System, welches auf Basis von Regeln arbeitet, wird auch regelbasiertes System genannt. In einer sogenannten Regelbank werden alle Regeln, die dem System zugrunde liegen, gespeichert. Die Regelbank repräsentiert also das gesamte formalisierte Wissen des regelbasierten Systems.

Der Vorteil von Regeln ist ihre unmittelbare Nachvollziehbarkeit, die jedoch trügerisch sein kann, da sie bei hinreichend vielen voneinander abhängigen Regeln praktisch häufig nicht mehr gegeben ist (cf. Spreckelsen et al. 2009: S. 125).

#### *4.1.3.2 Relationale Datenbanken*

Die wohl verbreitetste Methode der elektronischen Wissensrepräsentation ist die relationale Datenbank. Sie wird seit Anfang der 1980er Jahre kommerziell genutzt und auch im medizinischen Bereich intensiv eingesetzt (Spreckelsen et al. 2009: S. 78).

Eine relationale Datenbank ermöglicht die strukturierte Speicherung von Daten und die Herstellung von Relationen zwischen den Daten. Diese bilden die Basis relationaler Datenbanken und lassen sich als Tabellen darstellen. Jede Zeile einer Tabelle beinhaltet einen Datensatz, jede Spalte dessen Attribute. Ein oder mehrere Attribute, welche zusammen tabellenweit eindeutig sind, werden als Schlüssel zur Identifizierung eines Datensatzes genutzt. Man nennt diese(s) den Primärschlüssel. Meist wird ein künstliches Attribut für diesen Zweck eingeführt. Mit dem Primärschlüssel kann jede Tabellenzeile eindeutig identifiziert werden. Durch die Verwendung von so genannten Fremdschlüsseln kann eine Tabellenzeile einer Tabelle in einer anderen Tabelle referenziert werden, das heißt, ein Attribut eines Datensatzes einer Tabelle enthält als Wert einen Primärschlüssel eines Datensatzes einer anderen

Tabelle. Dadurch lassen sich Verknüpfungen innerhalb einer relationalen Datenbank herstellen, und zwar 1:1-, 1:N- und N:M-Verknüpfungen. Ein Beispiel für eine 1:1-Beziehung ist der Patient und sein Impfpass. Jeder Patient hat genau einen Impfpass und jeder Impfpass ist genau einem Patienten zugeordnet. Das Geschlecht eines Patienten lässt sich als 1:N-Beziehung darstellen, jeder Patient hat genau eines, aber es gibt viele weibliche und männliche Patienten. Bei einer Medikation des Patienten handelt es sich hingegen um eine N:M-Beziehung: Jeder Patient kann mehrere Medikamente einnehmen und jedes Medikament kann von mehreren Patienten eingenommen werden.

Die Modellierung einer Datenbank kann eine sehr aufwendige Aufgabe sein. Auch sind im Laufe des Projektfortschrittes gelegentlich Änderungen im Datenbankdesign notwendig, welche genau geplant werden müssen. Geachtet werden muss hierbei besonders auf die Einhaltung von Normalformen, das heißt auf die Vermeidung von Redundanz. Dafür stehen Werkzeuge bereit, die diese Arbeit erleichtern.

Abfragen auf die in einer Datenbank gespeicherte Datenbasis erfolgen mit der Abfragesprache SQL (Standardized Query Language), welche sich der relationalen Algebra bedient und so die Kombination und Extraktion beliebiger Teilmengen aus dem Datenbestand erlaubt. Für einen vollständigen Überblick über relationale Datenbanken sei auf Kemper et al. 2009 und Meier 2004 verwiesen, für eine spezialisierte medizinische Sicht auf Spreckelsen et al. 2009: S. 78–118.

#### 4.1.3.3 Beschreibungslogiken

Beschreibungslogiken stellen eine neue Syntax für eine Teilmenge der Prädikatenlogik (cf. Mates 1978) dar. Sie adressieren damit verschiedene Probleme und Unzulänglichkeiten von relationalen Datenbanken und objektorientierter Programmierung. Sie erlauben zum Beispiel die Prüfung der grundsätzlichen Erfüllbarkeit eines Datenbankschemas (Spreckelsen et al. 2009: S. 135). Entity-Relationship-Modelle (ER-Modelle) und objektorientierte Schemata lassen sich in Beschreibungslogiken abbilden. Als Teilmenge der Prädikatenlogik bieten Beschreibungslogiken eine geringere Ausdrucksstärke als die Prädikatenlogik. Beschreibungslogiken bilden die Grundlage für das Semantic Web. Eine gute Einführung in die verschiedenen Ausprä-

gungen von Beschreibungslogiken und die Anwendung im Semantic Web finden sich in Maurus 2009.

#### 4.1.3.4 *Semantic-Web-Technologien und Ontologien*

Es wurden nun verschiedene etablierte Möglichkeiten zur formalen Repräsentation von medizinischem Wissen vorgestellt. Im Vergleich zu diesen ist die Initiative des so genannten Semantic Web relativ jung. Zurück gehen die Standards auf die DARPA Agent Markup Language (DAML) und den Ontology Inference Layer (OIL). Das Programm zur Entwicklung von DAML+OIL begann 2000 und endete 2006. Die Verabschiedung der ersten Nachfolgestandards erfolgte durch das W3C dann im Jahr 2004. Mit Hilfe von Semantic-Web-Technologien soll ein weltweiter standardisierter Austausch formal repräsentierten Wissens in Form von Graphen ermöglicht werden. Repräsentiert wird das Wissen mit Hilfe von RDF (Resource Description Framework), RDFS (RDF Schema) und OWL (Web Ontology Language). RDF bildet dabei die Basis zur Formalisierung als Graph mit Hilfe von Tripeln, RDFS und OWL ermöglichen den Aufbau von Ontologien mit Hilfe einer Beschreibungslogik. Mit Hilfe von RDFS lassen sich Ontologien ohne strenge logische Formalisierungen erstellen, sie werden auch als Vokabularien bezeichnet. OWL bietet dagegen bessere Möglichkeiten, logische Zusammenhänge zu beschreiben, und es können Erfüllbarkeits- und Subsumptionstests für erstellte Ontologien durchgeführt werden.

Im Jahr 2009 kamen weitere Standards des W3C hinzu: OWL wurde durch OWL 2 ersetzt, das Simple Knowledge Organization System (SKOS) wurde als Standard verabschiedet. Seit Juni 2010 befindet sich das Rule Interchange Format (RIF) in der Verabschiedungsphase. Es ergänzt OWL durch ein Format zum Austausch von Horn-Klauseln über das Internet.

#### 4.1.3.5 *Linked Data*

Auch wenn nun bereits zehn Jahre seit der Verabschiedung der ersten Standards vergangen sind, so werden erst nach und nach Datenbestände, welche bisher in relationalen Datenbanken gespeichert und als herkömmliche Internetseiten dargestellt werden, auch in Form von RDF veröffentlicht und durch einheitliche Vokabularien miteinander verknüpft. Eine wesentliche Rolle

spielt dabei die sog. Linked-Data-Initiative. Sie basiert auf einem Dokument von Tim Berners Lee aus dem Jahr 2006, in dem er ausführt:

“The Semantic Web isn’t just about putting data on the web. It is about making links, so that a person or machine can explore the web of data. With linked data, when you have some of it, you can find other, related, data.” (Berners-Lee 2006)

Damit spricht er ein Problem der ersten Datensätze für das Semantic Web an, nämlich, dass die zur Identifizierung verwendeten Uniform Resource Identifiers (URIs) eben ausschließlich Identifier waren und nicht tatsächlich im Browser aufrufbare Webseiten. Er stellt deshalb vier Regeln auf, was die Verwendung von URIs betrifft (Berners-Lee 2006):

- URIs sollen zur Identifikation für Dinge verwendet werden.
- Es sollen HTTP URIs verwendet werden, so dass sie im Browser aufgerufen werden können.
- Wenn jemand eine URI aufruft, sollen nützliche Informationen mit Hilfe von Standards (RDF\*, SPARQL) zur Verfügung gestellt werden
- Links zu anderen URIs sollen eingebunden werden, so dass weitere Dinge entdeckt werden können

Als Konsequenz ergibt sich, dass Tools entstehen können, die bestehende Datenbanken als Linked Data zur Verfügung stellen, d.h. als verlink-, browse- und crawlbare semantische Daten. Auch ein Standard zur Einbettung von RDF-Daten als Metadaten in Webseiten (RDFa) wurde verabschiedet (Adida et al. 2011).

Inzwischen sind zahlreiche Datensätze als Linked Data verfügbar und miteinander verbunden (siehe Abbildung 24). Darunter auch die Datenbestände aus DrugBank, PubMed, GeneOntology und anderen medizinischen und pharmazeutischen Datenbanken. Insgesamt sind aktuell in den Datensätzen der Linked Data Cloud 25.200.042.407 RDF-Tripel erfasst und miteinander verlinkt (Jentzsch et al. 2010). Die Nutzung dieser Daten gestaltet sich derzeit aber noch schwierig, da viele Tools noch nicht reif für den produktiven Einsatz sind (Bizer et al. 2009; Auer et al. 2010).



Ein MLM besteht aus mehreren Slots (Attributen), welche in unterschiedliche Kategorien gegliedert sind: Maintenance-, Library- und Knowledge-Kategorie. Die Maintenance-Kategorie beinhaltet Slots mit dem Titel des MLM, dem Autor, dem Erstellungs- und Änderungsdatum und dem Status des Moduls (Freigegeben, Test und andere). Die Library-Kategorie umfasst Angaben zum Zweck, Hinweise zur Funktion, Schlagworte und Quellenangaben. Die Repräsentation des medizinischen Wissens erfolgt in der Knowledge-Kategorie. Die folgenden Slots stehen zur Verfügung: type, evoke, data, logic und action. Die data- und evoke-Slots sind dabei spezifisch für das jeweils verwendete KIS und die angebundenen Datenbanken. Sie beinhalten Angaben zum auslösenden Ereignis und zur Datenbasis, welche durch das Modul verwendet werden soll. Dies kann auch eine relationale Datenbank sein. Der Inhalt des logic-Slot wird als Programm verstanden. (HL7 Inc.: S. 64–71) beschreibt die zulässigen Kontrollstrukturen und Anweisungen. Die operationale Semantik wird in dem Standard beschrieben, jedoch fehlt eine Definition der logischen Semantik, es gibt also kein einheitliches Vokabular dafür (Spreckelsen et al. 2009: S. 145).

Im action-Slot können abschließend Aktionen, wie die Ausgabe einer Warnmeldung oder der Aufruf weiterer MLMs erfolgen.

Die Unterteilung in einzelne Module wird in der Literatur als Vorteil, aber auch als mögliche Gefahrenquelle beschrieben. So kann ein unvollständiger Regelsatz ein regelbasiertes Entscheidungsunterstützungssystem insgesamt in Frage stellen. Erst die Kombination aller relevanten Regeln ergibt ein sinnvolles Gesamtsystem. Die oben beschriebene Modularisierung in kleinteilige Module könnte zum Beispiel zur Folge haben, dass in einer Regelbasis zwar das MLM für die Penizillinunverträglichkeit vorhanden ist, jedoch das für die Schmerzmittelunverträglichkeit fehlt, und deshalb keine Warnung ausgelöst wird.

Auch müssen die Slots evoke und data an das jeweilige KIS angepasst sein, was die Wiederverwendbarkeit der Module stark einschränkt. Die Arden-Syntax hat sich bisher nicht flächendeckend durchgesetzt, einzelne Anbieter wie Siemens mit seinem Produkt Soarian bieten die Möglichkeit MLMs zur Wissensrepräsentation zu nutzen. Die aktuelle Version der Norm findet sich bei HL7 Inc.

#### 4.1.3.7 Semantische Wikis

Neben der Möglichkeit über Schnittstellen das formalisierte Wissen, welches in herkömmlichen relationalen Datenbanken gespeichert ist, als Linked Data im Semantic Web zu publizieren, bietet es sich an, auch speziell dafür geeignete Content-Management-Systeme zu schaffen. Als prädestiniert für diesen Zweck haben sich Wikis herausgestellt. Sie können um die Möglichkeit ergänzt werden, zu jedem Artikel formalisierte Fakten speichern zu können, die sowohl innerhalb desselben Wikis in anderen Artikeln verwendet werden können, als auch als Linked Data im semantischen Web zur Verfügung stehen.

Für das in Kapitel 7.3 beschriebene Projekt OpenDrugWiki wurde ein solches so genanntes semantisches Wiki verwendet. Vorab wurden deshalb die auf dem Markt verfügbaren semantischen Wikis erfasst und die vier ausgereiftesten Produkte evaluiert.

Tabelle 6: Vergleich verschiedener Wiki-Engines (Köstlbacher et al. 2009)

|   | IkeWiki/KiWi                             | Semantic MediaWiki  | OntoWiki                              | AceWiki                            |
|---|--|---|---------------------------------------|------------------------------------|
| Wikiartikel mit Freitext                                | Ja                                       | Ja  | Nein, nur strukturierte Eingabe       | Nein, nur ACE (Kommentare möglich) |
| Eigenes Wiki-Markup zur Repräsentation formaler Inhalte | Nein                                     | Ja (mit Extension auch Speicherung in Triple-Store)   | Nein                                  | Nein                               |
| Eingabeunterstützung                                    | Ja, formularbasiert                      | Ja, formularbasiert (mit Extension: Semantic Forms) und im Freitext (mit Extension: Project HALO) | Ja, datentypenbasierte Formularfelder | Ja                                 |
| Wissensrepräsentation                                   | RDF(S)/OWL                               | Wikimarkup, RDF(S)/OWL (mit Extension)  | RDF(S)/OWL                            | ACE                                |
| Versionierung   | Ja                                       | Ja  | Ja                                    | Nein                               |
| Ontologieunterstützung                                  | OWL, RDF-Schema                          | OWL-DL  | OWL, RDF-Schema                       | OWL                                |
| Ontologieexport   | IkeWiki-XML, RDF/XML, RDF/N3, RDF/Turtle | RDF/XML   | RDF/XML, RDF/JSON, RDF/N3             | RDF/OWL                            |

|  | IkeWiki/KiWi                            | Semantic MediaWiki  | OntoWiki  | AceWiki                                      |
|--|---|---|---|--|
| Ontologie-erstellung   | Ja (eingeschränkt)                      | Ja (eingeschränkt)  | Ja  | Ja (eingeschränkt)                           |
| Inferenz (Reasoning)   | Ja                                      | Nur über Extension  | Über Abfragesprache                             | Ja   |
| Validierung formaler Inhalte anhand der Ontologie            | Nein                                    | Eingeschränkt   | Ja  | Ja   |
| Wie werden semantische Informationen im Wiki selbst genutzt? | In der Navigation und Seitendarstellung | Werden zusammen mit Freitextinhalt dargestellt und dienen zusätzlich zur Navigation/Exploration. Können zusätzlich über Inline-queries in anderen Formaten aufbereitet werden (vCard, iCal, u.a.) | Zur Modellierung und Exploration von Ontologien | Zur Exploration und Abfrage der Wissensbasis |
| Abfragesprachen  | SPARQL                                  | ASK und SPARQL (nur mit Extension)  | SPARQL  | ACE  |
| Abfrageeditor  | Nein                                    | Ja (mit Extension: Project HALO)  | Nein  | Ja   |
| Ontologie-visualisierung                                     | Ja                                      | Ja (mit Extension: Project HALO)  | Über Plug-Ins                                   | Nein   |
| Aussagen über Aussagen (Reification)                         | Nein                                    | Nein  | Nein  | Nein   |
| Programmiersprache   | Java                                    | PHP   | PHP   | Java   |
| Unterstützte Datenbanken                                     | PostgreSQL                              | MySQL, eingeschränkt PostgreSQL (nicht von allen Extensions unterstützt)  | Alle die AdoDB unterstützt                      | verwendet keine Datenbank                    |

|                         | IkeWiki/KiWi                       | Semantic MediaWiki           | OntoWiki            | AceWiki                                     |
|-------------------------|------------------------------------|------------------------------|---------------------|---|
| Lizenz                  | GPL                                | GPL                          | GPL                 | LGPL  |
| Weiterentwicklung durch | Salzburg Research / Projekt „Kiwi“ | Semantic MediaWiki Community | Universität Leipzig | Institut für Informatik, Universität Zürich |

Detaillierte Ergebnisse sind in Köstlbacher et al. 2009 nachzulesen. Als Ergebnis der Evaluation wurde die Erweiterung Semantic MediaWiki für das sehr bekannte MediaWiki als das geeignetste Produkt für das Projekt OpenDrugWiki eingestuft.

#### 4.1.3.8 Wissensakquisition, -management und -arten in der Medizin

Nachdem nun verschiedene Möglichkeiten der Repräsentation und Speicherung von medizinischem Wissen dargelegt wurden, soll an dieser Stelle auch die Akquisition, Operationalisierung und Pflege von Wissen beleuchtet werden. Dies wird auch als „Knowledge Engineering“ bezeichnet (Spreckelsen et al. 2009: S. 199).

Wie in jedem Fachbereich können in der Medizin verschiedene Arten von Wissen unterschieden werden. Die Klassifikation kann anhand verschiedener Facetten durchgeführt werden. Zum einen nach den Kategorien des klassischen Wissensmanagements, zum anderen nach fachlichen Kategorien der Medizin. Im Wissensmanagement wird grundlegend zwischen explizitem (Explicit Knowledge) und implizitem (Implicit Knowledge) oder auch deklarativem und prozeduralem Wissen unterschieden. In der Medizin ist diese Einteilung besonders treffend: So zeigte Johnson 1983, dass Lehrbuchwissen und tatsächliches Vorgehen bei Diagnose und Therapie stark auseinander klaffen.

Die fachliche Klassifikation des medizinischen Wissens zeigt dann auch, dass sich die einzelnen Fachgebiete, wie Physiologisches Wissen (Physiologie: Lehre von den Funktionen eines Organismus), Nosologisches Wissen (Nosologie: Lehre von Krankheitsbildern und deren Klassifikation und Abgrenzung), Ätiologisches Wissen (Ätiologie: Lehre von den Ursachen von Krankheiten), diagnostisches und therapeutisches Wissen, sowie pharmakologisches Wissen in ihren Anteilen an explizitem und implizitem Wissen oder deklarativem und prozeduralem Wissen deutlich unterscheiden.

Es kann sich deshalb als schwierig herausstellen, das Expertenwissen in einem medizinischen Fachgebiet nach dem Modell des „Wissensmining“ (auch Mining-View-Metapher) durch einfache Befragung „zu Tage zu fördern“ und in einem passenden Repräsentationsformat in das wissensbasierte System zu übertragen. Eher wird man anhand der „Modeling-View-Metapher“ vorgehen, welche davon ausgeht, dass Expertenwissen überwiegend implizites und prozedurales Wissen ist, welches durch einen Transformationsprozess in ein explizites operationales Modell überführt werden muss. Ein wissensbasiertes System sollte dieses Modell entsprechend abbilden können. Die Wissensmining-Metapher ist jedoch damit nicht unbrauchbar, sie lässt sich eben lediglich auf bestimmte Wissensarten in der Medizin anwenden. Die unterschiedlichen Wissensarten erfordern also verschiedene Arten der Akquisition und sind deshalb für die Gestaltung der Akquisitionsprozesse von Bedeutung.

Nach Puppe 1991 (zitiert nach Spreckelsen et al. 2009: S. 200) kann eine Einteilung in drei Typen der Wissensakquisition vorgenommen werden:

- Indirekter Wissenserwerb: Hier wird ein „Wissensingenieur“ beteiligt, welcher mit Hilfe intensiver Kommunikation mit dem Experten dessen Wissen explizit macht und in geeignete Repräsentationsformate überführt, oder diese Formate schafft. Dies kann ein sehr aufwendiger Prozess sein, der aber für ein komplexes Fachgebiet wie die Medizin als angemessen angesehen wird.
- Direkter Wissenserwerb: Das Wissensbasierte System stellt dem Experten eine einfach zu bedienende Oberfläche mit geeigneten Werkzeugen zur Verfügung, so dass er sein Wissen selbst in die Wissensbasis einfügen kann.
- Automatischer Wissenserwerb: Im Sinne eines lernenden Systems, soll hier das WBS selbst, z.B. mittels Case-Based-Reasoning (CBR) oder anderen Techniken, wie der automatischen Inhaltsextraktion, zu neuem Wissen gelangen.

Eine Kombination dieser drei oder zumindest der ersten beiden Arten des Wissenserwerbs stellt für viele Fachgebiete wohl den Königsweg dar. Bei den in Kapitel 7 vorgestellten Projekten wurde zunächst durch den Autor dieser Arbeit in seiner Rolle als Wissensingenieur versucht, ein Modell des für diesen Anwendungsfall notwendigen Wissens zu erarbeiten und dieses in ein Repräsentationsformat zu überführen welches für die Wissensart geeignet ist. Anschließend wurden mit den Experten zusammen Tools entwickelt, um

die Pflege und Vervollständigung des Wissens durch die Experten selbst zu ermöglichen.

#### 4.1.4 Medizinische Entscheidungen unter Unsicherheit und das Bayes-Theorem

Medizinische Entscheidungen müssen häufig unter Unsicherheit getroffen werden. Oftmals ist es das diagnostische Erfahrungswissen, welches es dem Arzt erlaubt, anhand eines Symptomkomplexes und der Rahmenbedingungen unter welchen die Symptome auftreten, zu erkennen, um welche Krankheit es sich handelt oder handeln könnte. War der Patient zum Beispiel vor kurzem auf einer Reise durch die Tropen, könnte es sich um eine seltene Tropenkrankheit handeln. Wenn nicht, ist dies eher unwahrscheinlich. Ist der Patient überhaupt ansprechbar und kann Fakten äußern oder ist man auf Aussagen Dritter und Messwerte angewiesen? Die Unsicherheitsgrade können sehr stark variieren. Trotzdem muss der behandelnde Arzt zu einer Therapieentscheidung gelangen oder zumindest bewerten können, ob ein Spezialist für ein bestimmtes Fachgebiet herangezogen werden muss oder nicht.

Um Mediziner bei solchen Entscheidungen zu unterstützen, wurde versucht, wissensbasierte Systeme zu schaffen, die mit Hilfe unterschiedlichster Methoden von beobachteten Symptomen auf eine mögliche Erkrankung schließen sollen. Es handelt sich dabei hauptsächlich um probabilistische Methoden, welche auf einer bestehenden Fallbasis arbeiten und am Ende eine bestimmte Wahrscheinlichkeit für eine Diagnose angeben.

Als ein Beispiel wird hier das Bayestheorem dargestellt, es gibt jedoch noch zahlreiche weitere, wie Bayes Netze, neuronale Netze, Fuzzy Logik und andere.

Der Satz von Bayes wurde erstmals 1763 veröffentlicht (Price 1763). Er ermöglicht die Berechnung einer Wahrscheinlichkeit  $P(B|A)$ , also der Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis B eintritt, wenn das Ereignis A eingetreten ist (bedingte Wahrscheinlichkeit). Dazu muss die a-priori-Wahrscheinlichkeit für  $P(B)$  und die Wahrscheinlichkeit  $P(A|B)$ , also dass das Ereignis A eintritt, wenn Ereignis B eingetreten ist, bekannt sein. Dies lässt sich wie folgt darstellen:

$$P(B|A) = \frac{P(A|B) * P(B)}{P(A)}$$

Wenn das Gesamtereignis sich aus disjunkten Einzelereignissen zusammensetzt, so kann man dies allgemein darstellen:

$$P(B_j|A) = \frac{P(B_j) * P(A|B_j)}{\sum_{i=1}^n P(B_i) * P(A|B_i)}$$

Diese Formel wird als die Bayes-Formel bezeichnet. Ein Beispiel der Anwendung in medizinischen Entscheidungsunterstützungssystemen lautet: Gegeben sei die Prävalenz verschiedener Krankheiten in der deutschen Gesamtbevölkerung und die bedingte Wahrscheinlichkeit des Auftretens von bestimmten Symptomen bei dieser Krankheit. Wenn man nun einen Patienten zur Anamnese vor sich hat und beobachtet verschiedene Symptome, so ließe sich auf Basis der bekannten Daten die bedingte Wahrscheinlichkeit berechnen, mit welcher er eine bestimmte Krankheit hat. Dies wird als naiver Bayes-Ansatz bezeichnet.

In der Tat setzt dieser Ansatz voraus, dass verschiedene Bedingungen erfüllt sein müssen:

- Alle Krankheiten müssen sich wechselseitig ausschließen
- Alle möglichen Krankheiten müssen bekannt sein
- Die Symptome sind bedingt unabhängig
- Die Prävalenzen aller Krankheiten sind bekannt
- Es findet keine zeitliche Veränderung der Wahrscheinlichkeiten statt

Wie man sogleich erkennen kann, sind diese Voraussetzungen in der Realität alles andere als zutreffend. Ein Patient kann natürlich mehrere Krankheiten gleichzeitig haben, auch sind nicht alle Krankheiten und deren Auftretenshäufigkeit bekannt. Auch hängen Symptome oft voneinander ab und bei einer Grippewelle findet eine Veränderung der Häufigkeiten statt. Eigentlich müsste man also dem Bayestheorem die Eignung als Grundlage für medizinische Entscheidungen absprechen. Dennoch wird dieser Ansatz immer wieder erfolgreich in medizinischen Entscheidungsunterstützungssystemen eingesetzt, wie in Kapitel 4.2 beschrieben, wenn auch nicht immer mit großer Akzeptanz der Nutzer (Spreckelsen et al. 2009: S. 177–178).

## 4.2 Probleme wissensbasierter Systeme in der Medizin

Anfang der 1970er Jahre wurden große Hoffnungen in medizinische Expertensysteme gesetzt. Sie sollten medizinisches Expertenwissen auch im kleinen Krankenhaus oder der Landarztpraxis verfügbar machen. Jedoch scheiterte der Ansatz aus verschiedenen Gründen. Zum einen war es bis zur Erfindung des inzwischen omnipräsenten vernetzten Personal Computers (PC) noch eine Weile hin, deshalb musste eine Großrechnerinfrastruktur genutzt werden, die nicht überall verfügbar war und schon in der Bedienung Expertenwissen verlangte und zum anderen handelte es sich oft um sehr ambitionierte Projekte. Als prominente Beispiele werden in der Literatur oft Systeme wie MYCIN angeführt, das als eines der ersten wissensbasierten Systeme überhaupt gilt (cf. Buchanan et al. 1984).

Es gab jedoch auch Projekte, die sehr oder vielleicht sogar zu erfolgreich waren und in ihren Diagnosen treffsicherer als Ärzte, wie das System AAP-Help<sup>4</sup> (AAP – Acute Abdominal Pain, akuter Bauchschmerz), das bei der Diagnose anhand von Symptomen in einer multizentrischen Studie mit 16737 Patienten eine Treffsicherheit von 65.3% erreichte und die Patientensterblichkeit um 22% senkte. AAPHelp arbeitet auf Basis bayesianischer Netze und basiert auf statistischer Analyse von inzwischen rund 50.000 Patientendatensätzen (Taylor 2006).

Doch das System fand keine weite Verbreitung. Taylor führt dies auf verschiedene Ursachen zurück:

AAPHelp liefert nach Eingabe von Symptomen bereits eine Diagnose, es arbeitet also nicht wie ein neues technisches Gerät, beispielsweise ein neuer Computertomograph, der dem Arzt genauere Bilder liefert, so dass dieser selbst eine bessere Diagnose stellen kann. AAPHelp und ähnliche Systeme liefern eine aus statistischen Daten gewonnene Aussage, die der Arzt hinnehmen muss, auch wenn er sie im Einzelnen nicht nachvollziehen kann.

Entscheidungsunterstützungssysteme in der Diagnose sehen sich ganz allgemein oft mit dem Vorwurf konfrontiert, nicht auf die individuelle Krankheitsgeschichte des Patienten eingehen zu können und die Entscheidungsfreiheit des Arztes zu beschneiden, auch wenn es sich konzeptionell um instrumentelle Systeme handelt.

---

<sup>4</sup> AAPHelp ist weiterhin unter <http://www.aaphelp.leeds.ac.uk/> benutzbar.

Diese Probleme dürfen nicht als reine Akzeptanzprobleme abgetan werden, da sie die Einführung der Systeme in der Praxis behindern können. Über das Akzeptanzproblem hinaus gibt es zusätzlich methodische Probleme bei der Erhebung und Verarbeitung der den Systemen zugrundeliegenden Daten. Das größte Problem, welches auch de Dombal, der Autor von AAPHelp beschreibt, ist es, die Begriffe eindeutig zu klären, beispielsweise die Bezeichnung von Symptomen:

“First we created a long list with the items mentioned in the literature. Then we got rid of those items the majority of our clinical colleagues wouldn’t do or where they could not agree on the method of elicitation. The reproducibility of the item is important: we have thrown out typifications of the pain as ‘boring’, ‘burning’, ‘gnawing’, ‘stabbing’. They haven’t gone because people don’t use them, they’ve gone because people can’t say what they are [...]. Another example which fell off was back pain with straight leg raising: an often mentioned sign. But nobody agrees on what they are talking about. What should the result of the test be? A figure? The angle the leg makes with the table? [...] We could not get a group of rheumatologists, orthopedic surgeons and general practitioners to agree about what they should call ‘straight legraising’ so we abandoned that.” (Berg 1997)

So ist es wesentlich, dass die als Datenbasis herangezogenen Patientenakten auf standardisiertem Vokabular basieren und mit standardisierten Fragen erhoben werden. Zu bedenken ist auch, dass die Verwendung des Vokabulars sich im Laufe der Zeit ändern kann bzw. neue Symptome und Diagnosen hinzukommen können. Dies erfordert sowohl beim Entwurf der Systeme als auch bei der Pflege der dem System zugrunde liegenden Daten große Sorgfalt.

### 4.3 Erfolgskriterien für wissensbasierte Systeme in der Medizin

Auch wenn viele Ansätze aus den Anfangsjahren gescheitert sind, so gibt es doch Bereiche, in welchen wissensbasierte Systeme in der Medizin inzwischen sehr erfolgreich im Routinebetrieb eingesetzt werden. Spreckelsen et al. 2009 schreiben dazu:

„Erfolgreich waren wissensbasierte Ansätze, wenn sie genau definierte Teilaufgaben im Rahmen klinischer Routinen lösten und sich modular in andere in-

formationsverarbeitende Systeme einbetten ließen, oder Mediziner bei der eigenen klinischen Problemlösung assistierten.“ (Spreckelsen et al. 2009)

Die erfolgreichen Systeme versuchen also gerade die oben angeführten Problemkreise, die am Beispiel von AAPHelp charakterisiert wurden, zu umgehen. Vor allem, indem sie nur als Assistenten des Arztes in Erscheinung treten und ihn nicht mit der Angst konfrontieren, ihn überflüssig zu machen.

Zu weiteren technischen Faktoren des Erfolgs neuerer Systeme gehört die weitergehende Durchdringung aller Lebensbereiche, also auch des Gesundheitswesens mit Informationstechnologie. Hier beginnt gerade der Trend der weiteren Verbreitung mobiler Geräte mit Netzzugang, der die Durchdringung weiter erhöhen wird.

Auch die Abkehr von der gerne ironisch als „Eminenz basierte“ Medizin bezeichneten hin zur evidenz- und leitlinienbasierten medizinischen Behandlung, die immer weiter zunehmende Standardisierung und Strukturierung der Abläufe in der klinischen Behandlung und der enorme Kostendruck sind als wichtige nicht-technische Faktoren zu nennen, die grundsätzlich eine stärkere Verwissenschaftlichung medizinischer Behandlung vorantreiben und eine stärkere Akzeptanz von wissenschaftlich fundierten Entscheidungsunterstützungssystemen fördern.

Die aktuelle Publikationstätigkeit spiegelt diesen Trend wieder. So stagniert die Anzahl der in den Biowissenschaften publizierten Artikel zum Thema „Expertensysteme“ seit 1998 auf niedrigem Niveau. Seit 1996 nimmt jedoch die Anzahl der Publikationen zum Thema „Decision Support Systems, Clinical“ sehr schnell zu, ein Term der bis 1995 noch gar nicht vorkommt. Auch der Bereich der so genannten KI, dem alle diese Systeme zugeordnet werden, verzeichnet ein Wachstum im Bereich Biowissenschaften (Spreckelsen et al. 2009).

## 5 Informationsmanagement im Labor

Informationskompetenz von Mitarbeitern ist in Unternehmen ebenso wie in der Wissenschaft von großer Bedeutung (Mühlbacher 2009: S. 35). Dies kann auch auf die Mitarbeiter in einem Labor zutreffen.

Je nach Arbeitsgebiet und Ausrichtung eines Labors können die Informationsbedarfe und die Anforderung an die Informationskompetenz, welche Mitarbeiter eines Labors mitbringen oder sich aneignen müssen, sehr unterschiedlich sein. In der vorliegenden Arbeit betrachten wir zwei forschungsorientierte Labore im medizinischen Umfeld, welche aber auch Routine-tätigkeiten zur Verbesserung der Patientenversorgung ausführen. Im Gegensatz zu den Routinetätigkeiten, die das technische Personal (MTAs, PTAs) erledigt, ist bei den Routinetätigkeiten, die durch das wissenschaftliche Personal ausgeführt werden, Informationskompetenz eine sehr wichtige Qualifikation.

Anhand des Arbeitsablaufs im Labor wurden die Tätigkeiten, welche besonders informationsintensiv sind, identifiziert. Der Arbeitsablauf und die Informationsbedarfe werden im folgenden Abschnitt dargestellt.

### 5.1 Der Arbeitsablauf im Labor

Die Arbeitsabläufe in einem TDM-Routinelabor sind sehr stark strukturiert und stellen sich, nach Erhebung in den Laboren in Regensburg und Mainz, vereinfacht wie folgt dar:

- Abnahme der Blutprobe beim Patienten durch den Arzt
- Versand der Blutprobe an das Labor
- Erfassung des Probeneingangs und der zugehörigen Patientendaten
- Messung der Konzentration(en) in der Probe
- Befundung des gemessenen Wertes im Kontext der Patientendaten und eventueller Vorbefunde
- Übermittlung des Befundes an den behandelnden Arzt

Die Schritte 3 und 4 werden von MTAs und PTAs durchgeführt. Der informationsintensivste Schritt 5 wird von Laborärzten oder Pharmazeuten durch-

geführt und erfordert genaue pharmakologische Kenntnisse über den gemessenen Wirkstoff und die verordnete Gesamtmedikation, außerdem möglichst vollständige Daten über den Patienten. Schritt 5 wird in Kapitel 5.2 genauer erläutert.

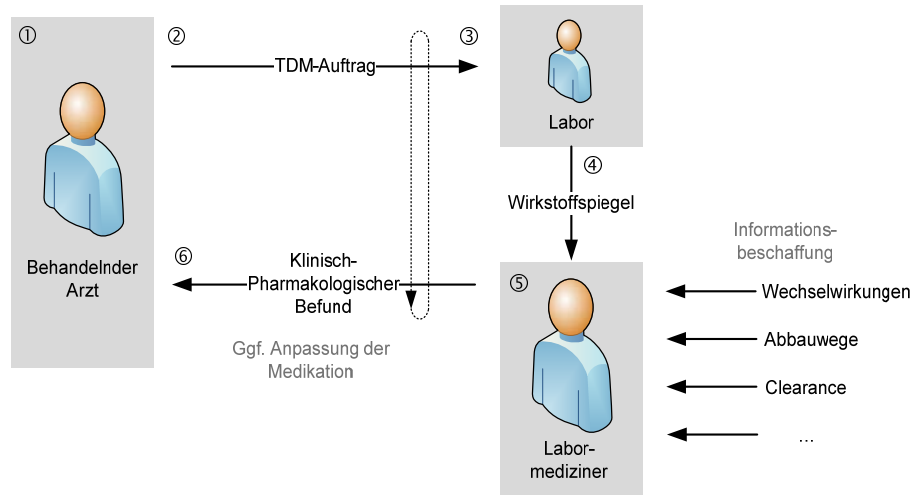


Abb. 25 Arbeitsablauf im Labor

Da es sich um forschungsorientierte Labore handelt, wird darüber hinaus Methodenentwicklung betrieben, um die Angebotspalette der Wirkstoffe, welche im Labor bestimmt werden können, zu erweitern, wenn neue Wirkstoffe in der klinischen Praxis zum Einsatz gebracht werden. Diese Forschungstätigkeit läuft parallel zur Routinetätigkeit der Labore.

Auch die Auswertung der in den Schritten 3 bis 5 gesammelten Daten wird im Rahmen der Forschungstätigkeit durchgeführt. Eine wesentliche Anforderung an das Laborinformationssystem ist deshalb die Möglichkeit, einfach alle erhobenen Daten im benötigten Format für SPSS oder Excel exportieren zu können, um damit weiter arbeiten zu können.

## 5.2 Messwert-Interpretation und Befunderstellung

Viele Labore reichen den gemessenen Wert ohne Interpretation als Ergebnis an den Arzt weiter. Jedoch wird davon ausgegangen, dass viele, vor allem niedergelassene Hausärzte, mit der eigenständigen Interpretation dieses Wertes überfordert sind.

Welche Kriterien zur Interpretation des Messwerts angelegt werden können, ergibt sich aus den Zielen, die mit einer rationalen Pharmakotherapie (siehe Kapitel 2) verfolgt werden, nämlich „Patienten die für sie geeigneten Medikamente in einer individuell zweckmäßigen Dosis“ (WHO nach Beyer et al. 2009) zu verabreichen.

Nach der Behandlungsentscheidung des Arztes, also der Auswahl des Medikaments und der Dosis, soll nach einer Bestimmung des Blutspiegels diese Behandlungsentscheidung evaluiert werden. Der zu erstellende Befund ist ein Teil der Evaluation der Behandlungsentscheidung. Die Evaluation ermöglicht im optimalen Fall eine Aussage darüber, ob das Medikament für den Patienten geeignet ist und ob die Dosis individuell zweckmäßig ist.

Es können verschiedene Skalen herangezogen werden, welche Zustand und Krankheitsverlauf des Patienten beschreiben, zum Beispiel die Clinical Global Impression (CGI-S/-I) (Guy 1976).

Die Indikation und die CGI werden dem Labor auf dem Anforderungsbogen mitgeteilt. Die Behandlungsentscheidung, ob ein Medikament grundsätzlich geeignet ist, obliegt immer dem behandelnden Arzt. Das Labor kann hier nur beratend tätig sein.

Ob die Dosis zweckmäßig ist, wird vom TDM-Labor anhand des therapeutischen Referenzbereichs (siehe Kapitel 2.3.2) und des dosisbezogenen Referenzbereichs (in Regensburg, siehe Kapitel 2.3.3) beurteilt. Dazu wird für die verabreichte Tagesdosis vom Labormediziner der dosisbezogene Referenzbereich berechnet und der therapeutische Referenzbereich nachgeschlagen. Liegt der Wert innerhalb beider Bereiche, so kann eine optimale Wirksamkeit bei minimalen Nebenwirkungen erwartet werden. Tritt diese trotzdem nicht ein, so ist ggf. ein Wechsel des Medikaments indiziert.

Der Wert wird anschließend in die Neun-Felder-Tafel (siehe Kapitel 2.3.4) eingeordnet. Dies dient als Hilfestellung für eine weitere Interpretation des Messwerts. Liegt der Wert im Feld B2 (passend) so wird keine weitere Interpretation durchgeführt.

Je nachdem, in welchem der anderen acht Felder der Wert liegt, erfolgt eine weitere Interpretation des Messwerts, um die Ursache(n) der Abweichung zu finden (siehe Kapitel 2.3.4).

| Erklärung für die Abweichung:  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Verdacht auf Complianceprobleme                       | <input type="checkbox"/> erhöhte Konzentration durch Coffein   |
| <input type="checkbox"/> Verdacht auf Arzneimittelinteraktion                  | <input type="checkbox"/> Verdacht auf schnellen Metabolisierer |
| <input type="checkbox"/> niedrige Konzentration durch Rauchen                  | <input type="checkbox"/> Leberinsuffizienz                     |
| <input type="checkbox"/> Verdacht auf langsamen Metabolisierer                 | <input type="checkbox"/> Niereninsuffizienz                    |
| <input type="checkbox"/> pharmakokinetisches Gleichgewicht noch nicht erreicht |  |

Abb. 26 Ausschnitt aus einem Befunddokument – Erklärungsmöglichkeiten für die Abweichung eines Wertes vom erwarteten Wert

Zur genaueren Überprüfung der einzelnen Felder werden bisher verschiedene Arzneimittelinformationssysteme genutzt (siehe Kapitel 3.1).

| Endbefund - Clozapin                           |  |
|--|--|
| <b>Wert:</b>                                   | 580 ng/ml                                |
| <b>Konzentration für die angegebene Dosis:</b> |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> zu hoch    | <input type="checkbox"/> passend         |
| <input type="checkbox"/> zu niedrig            | <input type="checkbox"/> nicht befundbar |
| <b>Therapeutischer Referenzbereich:</b>        | 350-600 ng/ml                            |

Abb. 27 Ausschnitt aus einem Befunddokument – Wert im Feld B3

Beispielhaft zeigt Abbildung 27 einen Wirkstoffspiegel von 580 ng/ml Clozapin, der für die angegebene Tagesdosis von 100 mg deutlich zu hoch ist. Nach Überprüfung der Komedikation und der Angaben zum Koffeinkonsum des Patienten wurde Koffein als einziger Auslöser für den zu hohen Wert ermittelt. Der in Abbildung 28 gezeigte abschließende Kommentar im Befunddokument erläutert dies.

| Kommentare:  |
|--|
| Bei einer Tagesdosis von 100 mg Clozapin würden wir eine Wirkstoffkonzentration zwischen 48 und 134 ng/ml erwarten. Coffein wird über denselben Cytochrom-P450-Stoffwechselweg metabolisiert wie Clozapin(CYP1A2) und kann diesen blockieren. Weitere Dosissteigerungen von Clozapin sollten bei gleichbleibender Medikation und Kaffeekonsum nicht erfolgen |

Abb. 28 Ausschnitt aus einem Befunddokument – Patient konsumiert Koffein

Die Schwierigkeit der Interpretation des gemessenen Wertes im Bezug zur Dosis liegt darin, dass oft nicht ein einzelner Grund für die Abweichung verantwortlich ist, sondern eine Kombination verschiedener Ursachen.

Der Labormitarbeiter muss also anhand der ihm zur Verfügung stehenden Informationen über den Patienten und dem aktuellen Stand der Wissenschaft eine Entscheidung treffen. Er muss entscheiden, welche Ursachen er für einen passenden Wert oder eine Abweichung vom erwarteten Wert für maßgeblich hält. Diese Entscheidung wird im Befund dokumentiert, welcher wiederum die Entscheidungsgrundlage für den behandelnden Arzt ist. Der Labormediziner ist also ein dienstleistender Informationsarbeiter für den behandelnden Arzt. Er beschafft sich die zur Interpretation notwendigen aktuellen wissenschaftlichen Informationen (oder generiert sie selbst) und setzt den gemessenen Wert und die Patientendaten in diesen Kontext, um sie interpretieren zu können. Der behandelnde Arzt kann auf diese Kompetenz zurückgreifen und bekommt dafür ein Artefakt, den Befund, geliefert, der ihm in seiner Sprache die aufbereiteten Informationen übermittelt. Mit Hilfe dieser Informationen kann er dann eine Behandlungsentscheidung treffen (cf. Svirbely et al. 1980).

Zur Informationsbeschaffung nutzen Pharmazeuten und Labormediziner, aber inzwischen auch mehr und mehr Ärzte selbst, Arzneimittelinformationssysteme. Die Integration dieser Systeme in die Laborsoftware ist ein wesentlicher Bestandteil dieser Arbeit. Die Information über die Arzneimittel sollte dem Nutzer an der Stelle direkt zur Verfügung stehen, an der er sie benötigt. Deshalb haben auch die Hersteller von Krankenhausinformationssystemen großes Interesse, Systeme wie PsiacOnline direkt in die elektronische Patientenakte zu integrieren.

### 5.3 Befragung psychiatrischer TDM-Labore im deutschsprachigen Raum

Zur Erhebung des Status quo der Softwareausstattung, der Nutzungsgewohnheiten bezüglich der Informationsbeschaffung und der Befunderstellung in TDM-Laboren im deutschsprachigen Raum wurden diese mit Hilfe eines Fragebogens befragt (cf. Köstlbacher et al. 2011).

Hauptinteresse war, ob und wenn ja, welche Laborsoftware zum Einsatz kommt, wie diese genutzt wird und wie zufrieden die Labormitarbeiter mit der Software und den gebotenen Funktionen sind. Außerdem wurde erhoben, welche zusätzlichen Funktionen sich die Befragten von einer Laborsoftware

für TDM-Labore wünschen würden, wie sie ihre Befunde erstellen, welche Informationen diese enthalten oder enthalten sollten und wie sie zugestellt werden.

Weiteres Interesse galt den Quellen, die die Mitarbeiter der befragten Labore zur Beschaffung wissenschaftlicher Information heranziehen.

Der Fragebogen wurde in Zusammenarbeit mit dem Leiter der Arbeitsgruppe TDM (AG TDM) der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP), Prof. Dr. Hiemke, erstellt und enthält deshalb auch Fragen zu eingesetzten Bestimmungsmethoden, Anzahl und Ausbildung der Labormitarbeiter sowie Zahl der jährlich analysierten Proben, die hier nicht vollumfänglich wiedergegeben werden (siehe Anhang).

### 5.3.1 Methode

Es wurde eine Vollerhebung mit Hilfe eines Fragebogens durchgeführt, welcher online über ein hierfür eingerichtetes Web-Survey-Tool allen TDM-Laboren, die Mitglied der AG TDM der AGNP sind, zugänglich gemacht wurde.

Eine Vollerhebung ist nach Scharnbacher 2004 wie folgt definiert:

„Eine Vollerhebung liegt vor, wenn alle Einheiten, die von der Zielsetzung der Erhebung erfaßt werden, in die Untersuchungsgesamtheit einbezogen werden.“  
(Scharnbacher 2004: S. 22)

Die Methode der Vollerhebung wurde gewählt, da es sich um eine sehr kleine Grundgesamtheit handelt, welche einfach zu erreichen ist. Die Vollerhebung eignet sich nach Schnell et al. 2008 für rein deskriptive Untersuchungen sehr kleiner Grundgesamtheiten (Schnell et al. 2008: S. 267–269).

Die Auswertung mit inferenzstatistischen Methoden ist dann natürlich per definitionem nicht notwendig, da es sich nicht um eine Stichprobe handelt, von welcher aus auf eine Grundgesamtheit geschlossen werden müsste. Für Ausnahmen, bei denen Vollerhebungen dennoch wie Stichproben behandelt werden können, siehe Behnke 2005.

Im deutschsprachigen Raum gibt es zwölf TDM-Labore, die bekanntermaßen nach den Concensus-Leitlinien der AG TDM arbeiten und die die Grundgesamtheit für die vorgenommene Erhebung bilden (Hiemke et al. 2005; AGNP 2011; Hiemke 2007).

Der Online-Fragebogen wurde einer qualitativen, leitfaden-gestützten persönlichen oder telefonischen Befragung vorgezogen, da die Items klar ab-

### 5.3 Befragung psychiatrischer TDM-Labore im deutschsprachigen Raum 91

fragbar waren. Darüber hinaus erfordern qualitative Interviews eine größere „Bereitschaft der Befragten zur Mitarbeit“, „höheren Zeitaufwand als bei standardisierten Befragungen“ und sie bieten „eine geringere Vergleichbarkeit der Ergebnisse und damit schwierigere Auswertbarkeit“ (Schnell et al. 2008: S. 388).

Der zusätzliche Aufwand hätte den Rahmen einer ergänzenden Studie innerhalb der vorliegenden Dissertation und die engen zeitlichen Vorgaben der Befragten gesprengt.

Durch E-Mail-Rundschreiben konnten zehn der zwölf Labore davon überzeugt werden, den Fragebogen vollständig auszufüllen. Dies muss beim Studium der Ergebnisse bedacht werden und dem wurde durch die Angabe absoluter Antwortzahlen anstatt prozentualer Angaben Rechnung getragen. Die Effektgröße ist bei einem Teil der Antworten dennoch erstaunlich, insbesondere was die Nutzung von Wikipedia zur Informationsbeschaffung betrifft.

Besonderer Wert wurde beim Entwurf des Fragebogens darauf gelegt, herauszufinden, inwieweit die eingesetzte Software die Labormediziner bei der Erstellung von Befunden unterstützt und wo Verbesserungsmöglichkeiten gesehen werden.

Der Fragebogen wurde zunächst an den beiden TDM-Laboren in Regensburg und Mainz vorab getestet, dann nochmals überarbeitet und den anderen Laboren zugänglich gemacht.

Bei der Fragebogenkonstruktion wurde den besonderen Anforderungen einer „Web-Survey“ nach Schnell et al. 2008: S. 382–385 Rechnung getragen. Der vollständige Fragebogen findet sich im Anhang. Der Fragebogen wurde mit Hilfe der Server-Software „LimeSurvey“ (Schmitz 2009) erstellt und online unter <http://www.tdm-umfrage.de> zur Verfügung gestellt.

#### **5.3.2 Ergebnisse**

Ein wesentlicher Vorteil einer Online-Befragung ist, dass die gesammelten Daten bereits strukturiert gespeichert sind und im Falle von LimeSurvey auch sofort als SPSS- oder CSV-Daten exportiert werden können. Damit sind sie sofort weiterverarbeitbar. Nachfolgend werden die Ergebnisse detailliert dargestellt und anschließend diskutiert.

### 5.3.2.1 Beschaffung aktueller wissenschaftlicher Information

Die Informationsbeschaffung in TDM-Laboren läuft heute überwiegend online ab. Dies zeigen die Antworten auf die allgemein gehaltene Frage zur Nutzung des Internet und von Fachdatenbanken zur Beschaffung aktueller wissenschaftlicher Informationen und die Antworten auf die komplementären Fragen zur Nutzung von Büchern und Nachschlagewerken, Fachzeitschriften und Kongressen.

Sieben der zehn Befragten nutzen das Internet oft, drei immer zur Informationsbeschaffung (siehe Abbildung 29). Fachdatenbanken werden von sechs oft und von zwei Befragten immer herangezogen (siehe Abbildung 30).

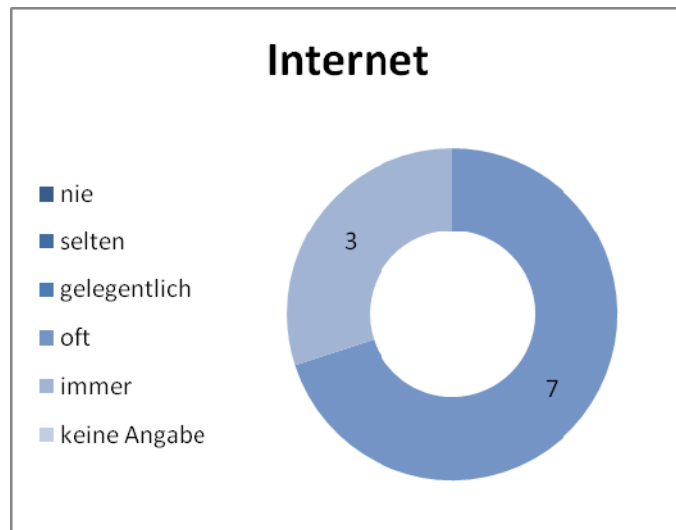


Abb. 29 Nutzung des Internet zur Informationsbeschaffung

Aufschlussreich ist dabei, welche Internetseiten und Fachdatenbanken hauptsächlich genutzt werden (Mehrfachnennungen möglich): An erster Stelle steht die Literaturreferenzdatenbank PubMed. Auf dem zweiten Platz die Internetpräsenz der Roten Liste, welche den kompletten Datenbestand der Printausgabe recherchierbar vorhält. An dritter Stelle steht nicht unbedingt erwartungsgemäß die Wikipedia, welche acht von zehn Befragten zur Informationsbeschaffung nutzen. Die weiteren Plätze belegen PsiacOnline (7/10), FachInfo.de (6/10), mediQ (4/10) und das arznei-telegramm (3/10). Die Einzelnennungen GenemedRX, Epocrates und Micromedex wurden im Fragebogen unter „Sonstige“ eingetragen und in der Grafik ergänzt.

### 5.3 Befragung psychiatrischer TDM-Labore im deutschsprachigen Raum 93

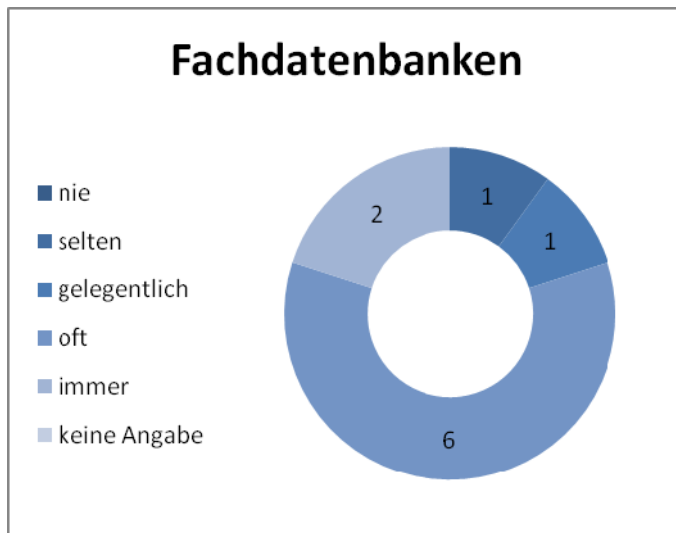


Abb. 30 Nutzung von Fachdatenbanken zur Informationsbeschaffung

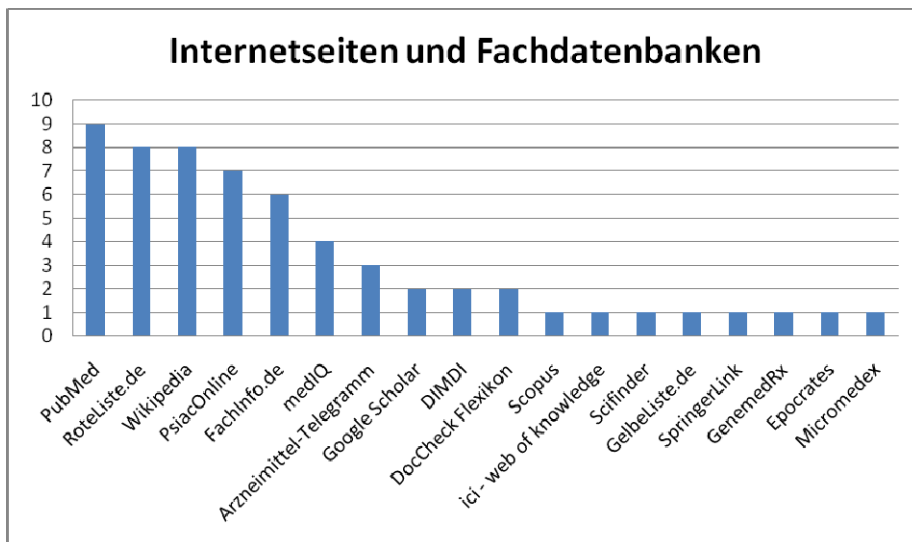


Abb. 31 Zur Informationsbeschaffung genutzte Fachdatenbanken und Internetseiten

Die überwiegende Mehrheit gab dabei an, mit der Ausstattung an Arzneimittel- und Fachdatenbanken ziemlich oder außerordentlich zufrieden zu sein.

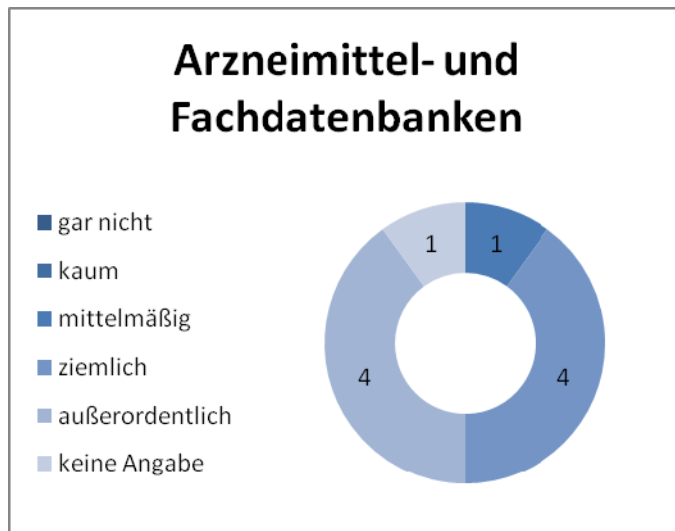


Abb. 32 Zufriedenheit mit Arzneimittel- und Fachdatenbanken

Bücher und Nachschlagewerke werden eher weniger häufig genutzt. Immerhin fünf Befragte werfen oft, zwei gelegentlich und drei selten einen Blick in ein Printwerk.

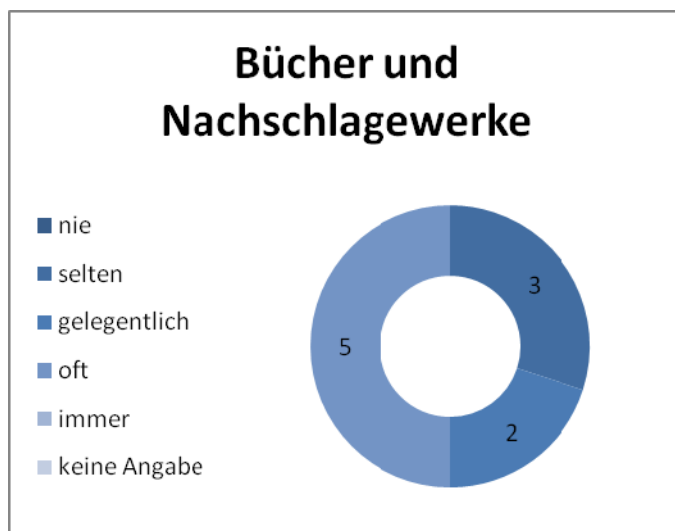


Abb. 33 Nutzung von Büchern und Nachschlagewerken

Häufiger werden Fachzeitschriften genutzt, zwei Befragte nutzen diese oft zur Informationsbeschaffung, fünf immer.

### 5.3 Befragung psychiatrischer TDM-Labore im deutschsprachigen Raum 95

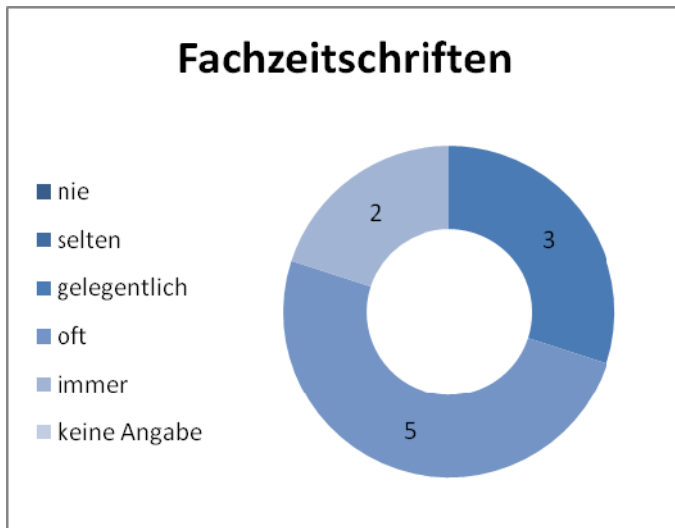


Abb. 34 Nutzung von Fachzeitschriften

Vier Befragte gaben an, häufiger Tagungen oder Kongresse zu besuchen, um sich wissenschaftlich auf dem Laufenden zu halten, ebenfalls vier besuchen diese gelegentlich und zwei selten.

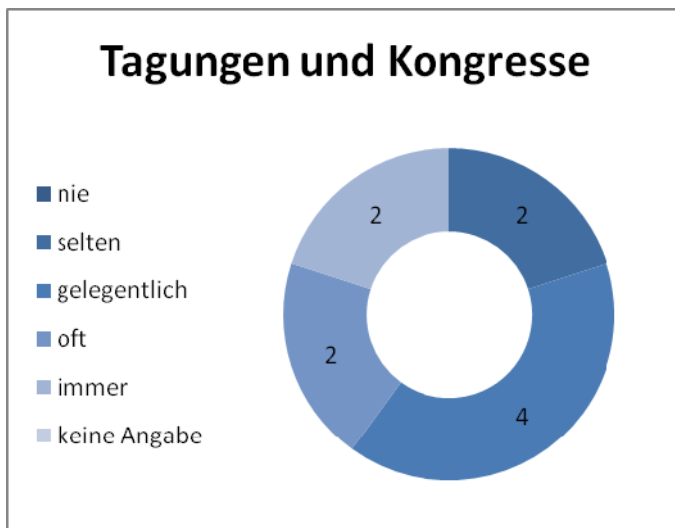


Abb. 35 Besuch von Tagungen und Kongressen

### 5.3.2.2 *Standardsoftware*

Die Befragung nach der Softwarenutzung gliedert sich in zwei Abschnitte. Zuerst wurde die Ausstattung mit Standardsoftware erhoben. Dazu gehören Hersteller und Version der eingesetzten Betriebssysteme und Office-Produkte, sowie die zur Auswertung und Aufbereitung von Labordaten genutzten Statistik- und Grafikprogramme. Aus den Laboren in Mainz und Regensburg war vorab bekannt, dass hier in allen Bereichen die Microsoft-Produkte dominieren. Die einzige Ausnahme ist die Statistik- und Grafiksoftware: Hier wird zusätzlich auf SPSS und Sigmaplott zurückgegriffen. Dieses Bild bestätigte sich nach der Befragung der restlichen Labore. So kommen auf den insgesamt 56 Computerarbeitsplätzen in den zehn Laboren ausschließlich Microsoft Windows als Betriebssystem und Microsoft Office als Bürosoftware zum Einsatz, jeweils in verschiedenen Versionen (Mehrfachnennungen möglich). Nicht weiter erstaunlich ist, dass die Betriebssysteme Microsoft Vista und Windows 7 nicht genannt wurden, da Vista von den meisten Rechenzentren übersprungen worden sein dürfte und Windows 7 zum Zeitpunkt der Befragung noch zu neu war. Immerhin drei Labore gaben an, noch Windows 98 einzusetzen. Das OpenOffice-Paket wird bisher in keinem Labor eingesetzt. Als Statistiksoftware führt die Tabellenkalkulation Microsoft Excel (neun von zehn), die nur eingeschränkte Statistikfunktionen bietet, noch vor dem Marktführer SPSS (sieben von zehn). Als Einzelnennungen zu verzeichnen sind Qualistat, JMP der Firma SAS und GraphPads PRISM, eine Statistiksoftware, deren Schwerpunkt auf einfacher Bedienung und der schnellen Erzeugung von Grafiken und Algorithmen zum Curve Fitting liegt. Zur Erstellung von Grafiken werden verschiedene Programme verwendet, ungeschlagen führend ist hier Microsofts Powerpoint (zehn von zehn), aber auch die Grafikfunktion von Excel (sechs von zehn) und Sigmaplott (vier von zehn) kommen zum Einsatz, als Einzelnennung hier wieder PRISM. Auch Photoshop kommt zum Einsatz (zwei von zehn). Dabei ist die Hälfte der Befragten mit der von ihnen eingesetzten Grafiksoftware nur mittelmäßig zufrieden. Mit der eingesetzten Bürosoftware sind die Befragten überwiegend ziemlich zufrieden (sieben von zehn), zwei sind außerordentlich zufrieden, nur einer ist gar nicht zufrieden. Auch mit der Hardwareausstattung im IT-Bereich sind nur zwei mittelmäßig zufrieden, die Mehrheit ist ziemlich zufrieden (fünf von zehn) und drei Befragte sind sogar außerordentlich zufrieden.

### 5.3.2.3 Laborsoftware

Wie in Kapitel 3.3.1 erörtert, bieten Laborinformationssysteme verschiedene wesentliche Funktionen. Anhand des in Mainz genutzten Laborsoftwareprodukts, der Anforderungsanalyse für das Projekt *KONBEST* und der Ergebnisse des Pretests wurden im Fragebogen die insgesamt elf wichtigsten Kriterien, die eine Laborsoftware für TDM-Labore im Optimalfall erfüllen könnte, abgefragt.

Die Antworten zeigen, dass nur sechs der zehn Labore überhaupt Laborsoftware einsetzen. Davon setzen drei Labore eine eigens entwickelte Lösung ein. Alle sechs Labore verwenden die Grundfunktionalität einer Laborsoftware, nämlich das Management der eingehenden Proben innerhalb des Labors. Nur ein Labor übernimmt die gemessenen Daten direkt aus den Laborgeräten in die Laborsoftware. Die Plausibilitätsprüfung von gemessenen Werten, wird durch drei Softwareprodukte übernommen, zwei davon Eigenentwicklungen und einmal das Produkt Swisslab.

Von fünf weiteren Befragten wurde eine Funktion gewünscht, die die Werte anhand von Referenzbereichen darauf überprüft, ob die Werte theoretisch überhaupt möglich sind oder ob Messfehler vorliegen. In der Software hinterlegte oder anhand von Formeln berechnete Referenzbereiche sind in diesem Zusammenhang für die Befragten ein weiteres wichtiges Thema. Fünf der sechs Nutzer von Laborsoftware haben die Möglichkeit, zum gemessenen Wirkstoff den therapeutischen Referenzbereich anzeigen zu lassen, weitere drei würden sich diese Funktion von ihrer Laborsoftware wünschen. Der dosisbezogene Referenzbereich wird nur in der eigens entwickelten *KONBEST*-Laborsoftware in Regensburg für jeden gemessenen Wirkstoff angezeigt, sofern die pharmakokinetischen Daten vorliegen. Sieben weitere Befragte würden sich diese Funktion allerdings wünschen. Dies gilt auch für die pharmakokinetischen Interaktionen der angegebenen Gesamtmedikation des Patienten mit dem Analyten (CYP-Interaktionen). Da diese Interaktionen den Wirkstoffspiegel im Blut des Patienten beeinflussen können, handelt es sich um eine für die Interpretation des gemessenen Wertes und die ausführliche Befunderstellung sehr wichtige Funktion. Fünf Labore mit Laborsoftware haben die Möglichkeit, mit der eingesetzten Software Befunde manuell zu erstellen, davon wiederum vier können zusätzlich vorgefertigte Textbausteine hinterlegen und davon drei können aus diesen auch automatisch Befunde zusammenstellen lassen.

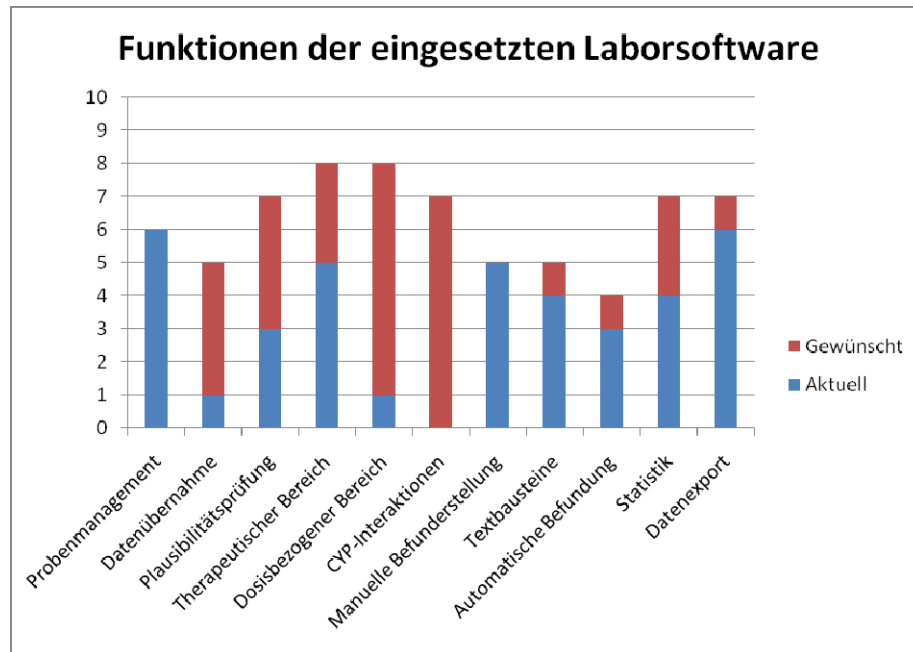


Abb. 36 Genutzte und gewünschte Funktionen der eingesetzten Laborsoftware

Häufiger eingesetzt oder gewünscht sind eine integrierte Statistikfunktion und die Möglichkeit, die Daten zu exportieren. Diese Funktionen bieten alle eingesetzten Produkte an.

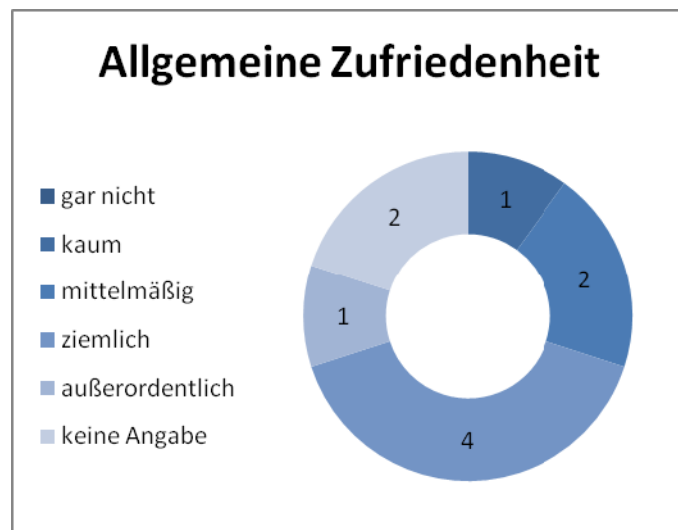


Abb. 37 Allgemeine Zufriedenheit mit der eingesetzten Laborsoftware

### 5.3 Befragung psychiatrischer TDM-Labore im deutschsprachigen Raum 99

Bei denjenigen, die Laborsoftware einsetzen ist die Zufriedenheit mit dieser überwiegend hoch: Vier sind ziemlich zufrieden, ein Befragter sehr zufrieden. Darunter sind auch alle Befragten mit Eigenentwicklungen. Ein Befragter ist mittelmäßig zufrieden.

Zwei der Befragten ohne Laborsoftware machten keine Angabe zur Zufriedenheit. Ein Befragter gab an, mit seiner Laborsoftware mittelmäßig zufrieden zu sein und einer kaum. Dies wurde als Angabe zur Zufriedenheit mit der Arbeit ohne Laborsoftware gewertet.

Bei den folgenden Detailfragen wurden nur die tatsächlichen Nutzer von Laborsoftware einbezogen. Auch konnten nur die Funktionen bewertet werden, die vorher als tatsächlich vorhanden und genutzt angegeben waren. Die subjektive Einschätzung der Benutzerfreundlichkeit und der Geschwindigkeit ist bei allen Softwareprodukten überwiegend hoch, sowohl bei den Eigenentwicklungen als auch bei den Standardprodukten:

Die subjektiven Angaben zur Benutzerfreundlichkeit sind jedoch nur begrenzt aussagekräftig und sollen eine Usability-Evaluation im eigentlichen Sinn nicht ersetzen.



Abb. 38 Einschätzung der Benutzerfreundlichkeit der Software

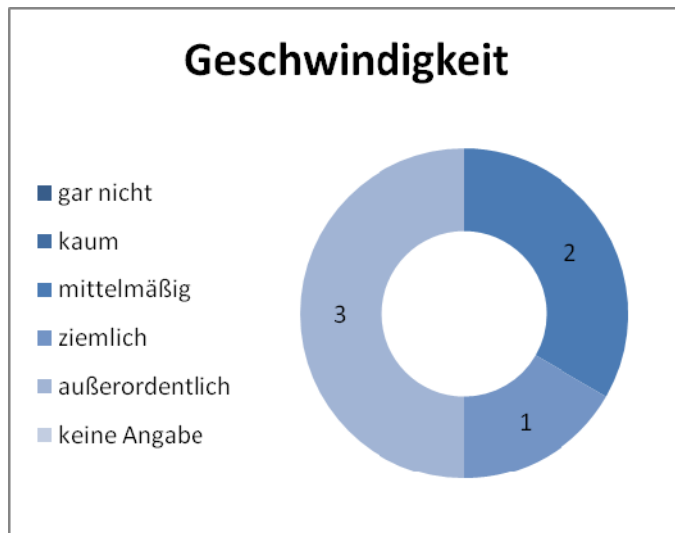


Abb. 39 Einschätzung der Geschwindigkeit der Software

Mit der Aufgabe, das Management von Proben im Labor zu erledigen, also den gesamten Prozess von Probenaufnahme, über Erstellung einer Arbeitsliste und Eingabe oder Übernahme der Werte, bis zur Befunderstellung, waren alle Befragten zufrieden, drei von sechs sogar sehr.

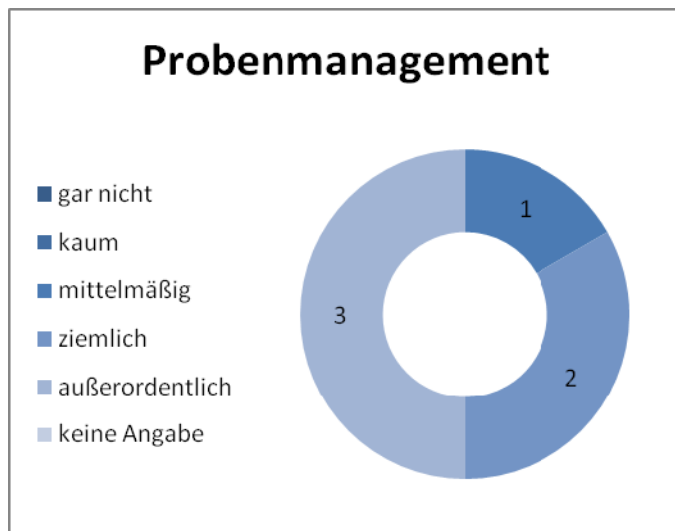


Abb. 40 Zufriedenheit mit der grundlegenden Funktionalität des Probenmanagements

### 5.3 Befragung psychiatrischer TDM-Labore im deutschsprachigen Raum 101

Eine Funktion, die jede Laborsoftware beherrschen sollte, ist der Datenexport zur wissenschaftlichen Auswertung der gemessenen Werte. Oft möchte man die Daten, die im Rahmen klinischer Studien oder der Versorgungsforschung erhoben wurden, mit einem Statistikprogramm auswerten oder dem Auftraggeber zur Verfügung stellen. An dieser Stelle waren die Nutzer aber unterschiedlich zufrieden mit der Art und Weise des Datenexports. Hier wäre sicherlich weitere Nachfrage erforderlich, wie genau die Unzufriedenheit begründet ist und wie man diese Funktion verbessern kann.

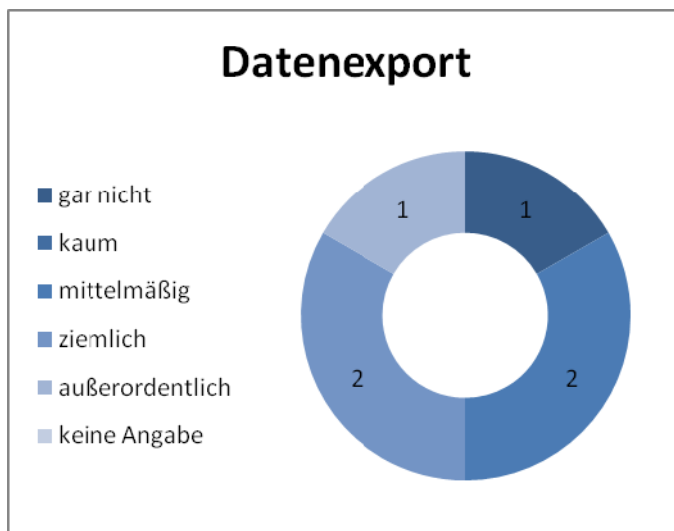


Abb. 41 Zufriedenheit mit der Datenexportfunktion der Laborsoftware

#### 5.3.2.4 Auftragsannahme, Befunderstellung und Befundzustellung

Um die Integration in die Arbeitsabläufe in der Klinik einschätzen zu können, wurde erhoben, wie viele Proben jeweils aus der eigenen Klinik (sofern es sich nicht um ein selbstständiges Labor handelt) und wie viele Proben von externen Auftraggebern entgegengenommen werden. Die beiden eigenständigen Labore gaben übereinstimmend an, dass sie Proben zu 70% von niedergelassenen Ärzten entgegennehmen und zu 30% von Krankenhäusern. Bei den restlichen acht Laboren, welche an Krankenhäuser angegliedert sind, kommt der überwiegende Teil der Proben aus dem eigenen Krankenhaus (Durchschnitt: 67,635% / Median: 77,5%), ein geringerer Teil von anderen Krankenhäusern (Durchschnitt: 23,375% / Median: 19%) und der kleinste

Teil von niedergelassenen Ärzten (Durchschnitt: 9% / Median: 3,5%). Ein Labor bearbeitet unter 1200 Proben, drei Labore unter 6000 Proben im Jahr, sechs Labore geben an, mehr als 12000 Proben im Jahr zu bearbeiten.

Die meisten Proben kommen per Post, Kurier oder über einen klinikinternen Lieferdienst ins Labor; so verwundert es nicht, wenn auch der Anforderungsbogen gleich mitgeliefert wird. Dies wurde in der untenstehenden Grafik unter dem Punkt „schriftlich“ zusammengefasst und fast jedes Labor erhält so Anforderungsbögen zur Konzentrationsbestimmung.

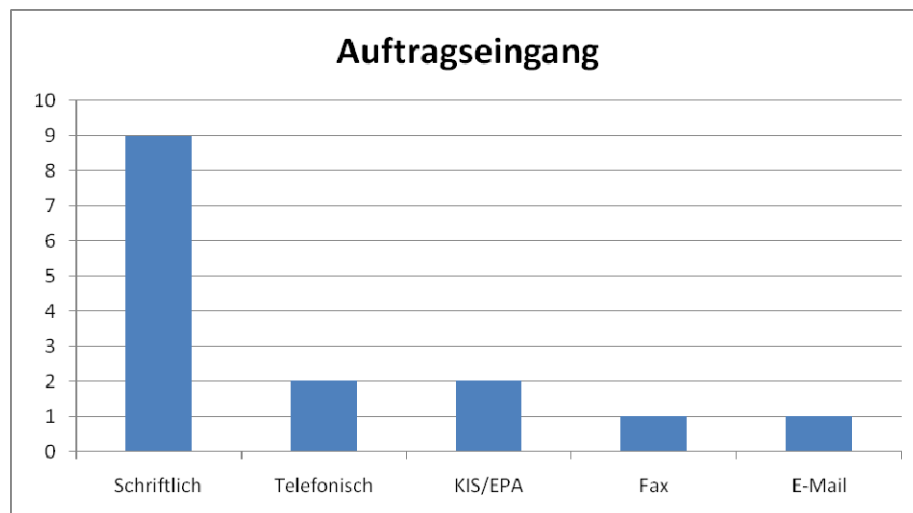


Abb. 42 Auftragseingang im Labor (Mehrfachnennung möglich)

Die Übermittlung per Telefon, direkt per Krankenhausinformationssystem (KIS), Fax oder E-Mail, werden deutlich seltener genutzt.

Um einen aussagekräftigen Befund erstellen zu können und für die spätere wissenschaftliche Auswertung der Daten, ist es beim TDM wichtig, möglichst viele Informationen über den Patienten zu erhalten. Die Beachtung des Datenschutzes ist dabei eine grundlegende Voraussetzung.

Alle Labore erhalten die wesentlichen Patientendaten wie Gewicht, Größe und Alter mit der Probe oder auf elektronischem Weg. Immerhin acht von zehn Befragten erhalten auch die Gesamtmedikation des Patienten und sieben den Grund der Anforderung einer Konzentrationsbestimmung (zum Beispiel Compliance-Kontrolle). Da Rauchen einen wesentlichen Einfluss auf die Konzentration verschiedener Wirkstoffe im Blut haben kann, ist es wichtig diese Information zur Befunderstellung zur Verfügung zu haben. Den Kof-

### 5.3 Befragung psychiatrischer TDM-Labore im deutschsprachigen Raum 103

feinkonsum schätzen drei Labore als nicht so wichtig zur Befunderstellung ein, ebenso, welche Krankheit beim Patienten diagnostiziert wurde. Die Information über beobachtete Nebenwirkungen (UAW) hingegen erscheint fast allen wichtig. Abbildung 43 zeigt dies sehr anschaulich.

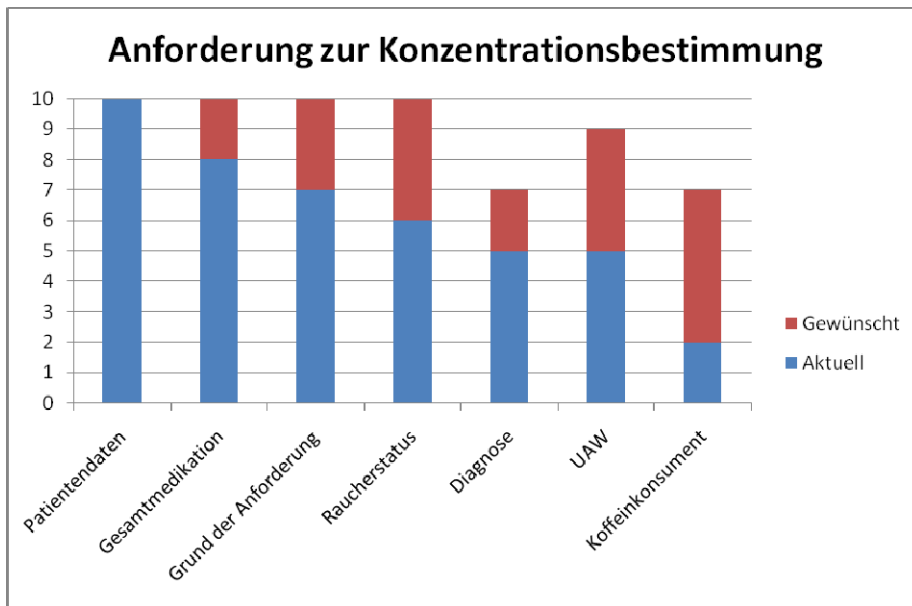


Abb. 43 Aktueller und gewünschter Inhalt des Anforderungsbogens zur Konzentrationsbestimmung

Der Inhalt, den ein TDM-Befund bei den verschiedenen Laboren derzeit hat, ist sehr unterschiedlich. Übereinstimmend enthält er bei allen zehn Laboren die gemessene Konzentration und den therapeutischen Bereich. Den dosisbezogenen Bereich liefert derzeit nur das Labor in Regensburg mit, gewünscht ist dies jedoch von allen Laboren. Eine Handlungsempfehlung für den behandelnden Arzt geben derzeit sechs von zehn Laboren, ein weiteres würde dies gerne tun. Eine Erklärung für die Abweichung vom therapeutischen Bereich oder von der zu erwartenden Dosis geben fünf bzw. drei Labore, drei bzw. vier würden dies gerne tun. Häufig angegeben oder gewünscht werden auch die CYP-Interaktionen und ein textueller Befundkommentar.

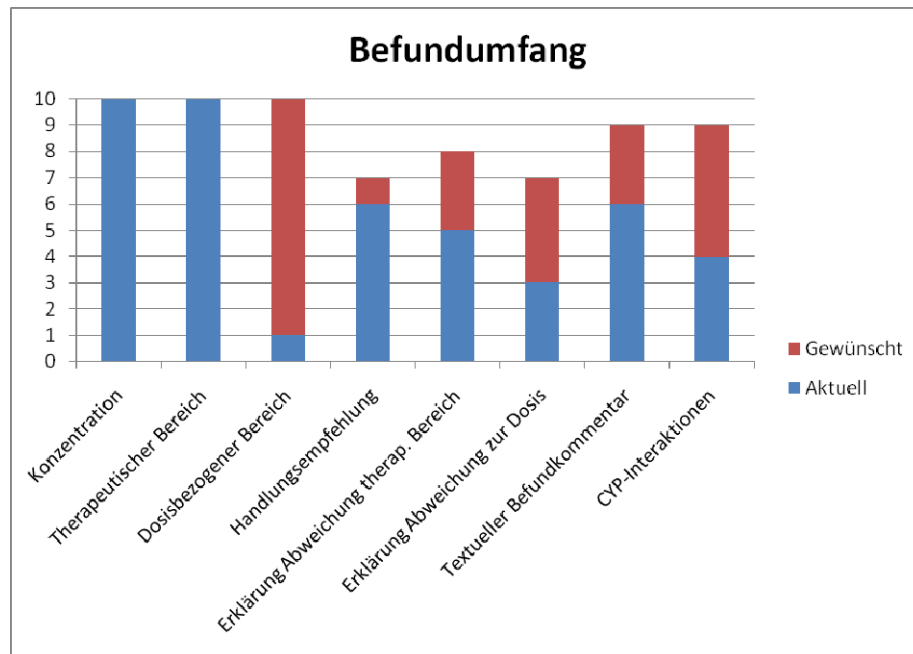


Abb. 44 Aktueller und gewünschter Umfang von Laborbefunden

Als Gründe, warum die gewünschten zusätzlichen Informationen nicht angegeben werden können, wurden unzureichende Patientendaten (sieben von zehn), fehlende Unterstützung durch die Laborsoftware (sechs von zehn), zu geringe personelle Kapazitäten (fünf von zehn) und unzureichende Literaturdaten (drei von zehn) genannt. Wissenschaftliche Bedenken wurden nicht geäußert.

### 5.3.3 Diskussion

Zur Beschaffung wissenschaftlicher Informationen steht bei allen zehn Laboren eindeutig das Internet als Medium im Vordergrund. Spitzenreiter sind hier vor allem die Literaturdatenbank PubMed und das Onlinependant des Nachschlagewerks Rote Liste. Gleichauf mit RoteListe.de liegt überraschenderweise die Wikipedia.

Acht von zehn Laboren gaben an, die Online-Enzyklopädie zur Beschaffung wissenschaftlicher Information heranzuziehen. Wenn man überprüft, wie umfangreich die Artikel zu einzelnen Wirkstoffen auch mit pharmakokinetischen Daten unterfüttert sind, so erscheint dies wiederum plausibel.

### 5.3 Befragung psychiatrischer TDM-Labore im deutschsprachigen Raum 105

Wie allerdings mit den oftmals kritisierten Unzulänglichkeiten und Fehlern, die sich in der Wikipedia leicht einschleichen können, umgegangen wird, gilt es noch zu klären.

Obwohl der Besuch wissenschaftlicher Tagungen zeit- und kostenaufwändig ist, gaben viele Teilnehmer an, diese oft, selten oder zumindest gelegentlich zu besuchen.

Mit der eingesetzten Büro- und Laborsoftware sind die befragten Labore überwiegend zufrieden. Erstaunlich ist dabei, dass vier von zehn Laboren bisher gar keine Laborsoftware einsetzen. Eines dieser Labore bearbeitet sogar über 12000 Befunde im Jahr ohne Laborsoftware. Bei der Funktionalität der Software gibt es noch zahlreiche offene Wünsche.

Die direkte Übernahme von Daten aus den Laborgeräten scheint für das TDM ein weitgehend ungelöstes Problem zu sein, da vielfach eine Interpretation der durch die Laborgeräte erzeugten Peaks notwendig ist, so dass nicht einfach gemessene Werte übernommen werden können.

Besonders hervorzuheben ist die fehlende Möglichkeit, den dosisbezogenen Referenzbereich berechnen zu lassen und im Befund angeben zu können. Das gilt auch für die CYP-Interaktionen. Angegeben wurden hier als Gründe überwiegend die unzureichenden personellen Kapazitäten oder die fehlende Unterstützung durch die Software. Würde die Software jedoch diese beiden Funktionen automatisch übernehmen, würden die mangelnden personellen Kapazitäten nicht mehr ins Gewicht fallen. Betrachtet man die Ergebnisse im Detail, sieht man, dass die drei Labore mit eigens entwickelter Software weniger Funktionen vermissen, als diejenigen, die Standardsoftware verwenden. Nur zwei der acht an Kliniken angeschlossenen Labore übernehmen die Aufträge zur Konzentrationsbestimmung aus dem KIS des Krankenhauses, die große Mehrheit nimmt die Aufträge schriftlich auf Papier entgegen und muss diese folglich wieder manuell in ein Softwaresystem übertragen.

Die Ergebnisse bestätigen also den während der Anforderungserhebungen für das Projekt *KONBEST* subjektiv gewonnenen Eindruck deutlich. Eine spezielle, für TDM-Labore maßgeschneiderte Software muss Funktionen besitzen, die die in den befragten Laboren eingesetzten Produkte, seien es Off-the-Shelf-Lösungen oder selbst entwickelte Programme, nicht oder nur teilweise bieten.

Eine weitere Studie könnte klären, inwiefern die Ärzte die vom Labor angegebenen oder zusätzlich gewünschten Befunddaten tatsächlich für nützlich erachten. Eine Evaluation der von Labor zu Labor verschiedenen Befundinhalte und -layouts aus ergonomischer Sicht wäre sicherlich wünschenswert.

Dies würde die Möglichkeit eröffnen, Befunde diesbezüglich zu verbessern und eine möglichst effiziente und fehlerfreie Interpretation der Befunddaten zu gewährleisten.

## 6 Softwareengineering

Das Softwareengineering, im Deutschen mit „Softwaretechnik“ übersetzt, befasst sich mit der professionellen Entwicklung von Software. Balzert 2009 definiert Softwaretechnik wie folgt:

„Zielorientierte Bereitstellung und systematische Verwendung von Prinzipien, Methoden und Werkzeugen für die arbeitsteilige, ingenieurmäßige Entwicklung und Anwendung von umfangreichen Softwaresystemen. Zielorientiert bedeutet die Berücksichtigung z.B. von Kosten, Zeit, Qualität.“ (Balzert 2009: S. 17)

Als Teilbereich der praktischen Informatik gehört sie zum Methodenspektrum, aus welchem die Informationswissenschaft schöpft. Die Softwaretechnik ist ein wichtiges Instrument, um die handwerklich angemessene Entwicklung von Software zu gewährleisten (cf. Ludewig et al. 2007).

Wichtige Grundlage innerhalb des Softwareengineering ist die Wahl eines passenden Vorgehensmodells, anhand dessen ein Projekt umgesetzt wird.

### 6.1 Vorgehensmodell

In forschungsorientierten Softwareprojekten sind die Anforderungen an ein fertiges Produkt zu Beginn des Projekts oft nicht klar feststellbar. Es ist nicht absehbar, welche Funktionen auch in näherer Zukunft durch die Anwender benötigt werden und welche ursprünglich für sinnvoll erachteten Funktionen sich im Verlauf der Projekte als nicht notwendig herausstellen. Es sollte deshalb ein Vorgehensmodell gewählt werden, das diesem Umstand Rechnung trägt.

Es wurde das Modell des „Evolutionären Prototypings“ (Schröder 2008: S. 6; Mayr 2005: S. 91–92) gewählt, das Mayr 2005 wie folgt beschreibt:

„Evolutionäres Prototyping beginnt mit der Entwicklung eines Prototyps für die von vornherein klaren Benutzeranforderungen. Das Ergebnis dient als Basissystem für den Anwender und für den nächsten Schritt, in dem neue Benutzeranforderungen integriert werden und der Prozess von neuem beginnt.“ (Mayr 2005: S. 91)

Eine einfache Anforderungsanalyse zu Beginn der Projekte stellt die Grundanforderungen an die Softwareprodukte fest. Im Laufe der Entwicklung werden nach und nach weitere Anforderungen durch die Nutzer geäußert und umgesetzt. Neue Forschungsergebnisse können ebenfalls Einfluss auf die benötigte Funktionalität der Software haben.

## 6.2 Entwicklungsumgebung und -werkzeuge

Zur Softwareentwicklung und zum Softwaretesting wurde für alle drei Projekte eine gemeinsame und einheitliche Entwicklungsumgebung verwendet. Lediglich für die Entwicklung der ersten Version des Datenimport-Tools für das OpenDrugWiki-Projekt, welche teilweise im Rahmen einer Masterarbeit umgesetzt wurde, wurde vom Masterstudenten eine eigene Entwicklungsumgebung verwendet. Inzwischen kommt auch für dieses Projekt die einheitliche Entwicklungsumgebung zum Einsatz. Im Folgenden werden deren Einzelkomponenten dargestellt.

### 6.2.1 Entwicklungsumgebung als virtuelle Maschine

Es handelt sich bei der Entwicklungsumgebung um eine Minimalinstallation von Microsoft Windows XP und der weiteren nötigen Tools zur Softwareentwicklung in einer so genannten virtuellen Maschine, welche im kostenfrei nutzbaren *VMware Player* betrieben wird und per RDP-Protokoll als Remote-Desktop-Anwendung nutzbar ist. Der Betrieb innerhalb einer virtuellen Maschine bringt mehrere Vorteile mit sich. Das Entwicklungssystem ist abgeschottet vom Host-Betriebssystem und es lässt sich so eine für alle Entwickler einheitliche Softwarebasis leicht warten und distribuieren. Mögliche Fehlerquellen werden verringert, alle arbeiten mit dem gleichen System.

### 6.2.2 Versionsverwaltung mit SVN

Es gibt zahlreiche verschiedene Versionsverwaltungssysteme für Programmquelltext. Für die Softwareentwicklung im Rahmen der vorliegenden Arbeit fiel die Wahl auf das frei erhältliche Subversion (SVN), da es eine sehr gute

Werkzeugunterstützung bietet, relativ einfach zu bedienen ist und alle notwendigen Funktionen bietet. Subversion ist seit November 2009 Teil der Apache Software Foundation (The Apache Software Foundation 2011).

Auf einem zentralen, im Internet zugänglichen Server läuft ein SVN-Server zur Versionsverwaltung für den in den Projekten erstellten Sourcecode. Die Verbindung zum SVN-Server ist per SSL verschlüsselt erreichbar und hält für jedes Projekt ein versioniertes Repository vor, welches einmalig als lokale Arbeitskopie auf den Client übertragen wird. Die auf dem Client durchgeführten Änderungen werden anschließend wieder in das Repository übertragen. Änderungen, die von anderen Projektbeteiligten durchgeführt wurden, und auf den Server übertragen wurden, können inkrementell von dort in die eigene Arbeitskopie übertragen werden. Mit Hilfe dieses Systems kann jederzeit nachvollzogen werden, wer wann welche Änderungen am Sourcecode durchgeführt hat.

Auch die Möglichkeiten von Feature-Banches wurden während der Entwicklung genutzt. Die Hauptentwicklungslinie eines Softwareprojekts wird dabei als Trunk bezeichnet, ein Branch ist eine Kopie des Trunks zu einem bestimmten Zeitpunkt. Wenn eine neue Programmfunktion erstellt werden soll, so wird diese Funktion zunächst in einem Branch implementiert. Nachdem die neue Funktionalität ausführlich getestet wurde, können die Änderungen am Branch zurück in den Trunk übertragen werden („merging“).

Für jede stabile Version der Software, welche für die Nutzer freigegeben wird, wird ein sog. Tag erstellt, welches ebenfalls eine Kopie der Hauptentwicklungslinie zu einem bestimmten Zeitpunkt ist. So ist sichergestellt, dass auch der Auslieferungszustand an den Kunden dokumentiert ist (cf. Pilato et al. 2009).

### 6.2.3 Bug- und Featuretracking mit trac

Es handelt sich bei trac um eine in Python geschriebene Webanwendung zum Projektmanagement. Sie bietet ein Wiki zur Erstellung der Projektdokumentation, ein Ticketing-System, welches zur Erhebung und Dokumentation von Anforderungen und Bugs genutzt werden kann und einen einfachen SVN-Client, mit dem man das jeweilige Projekt-Repository browsen kann. Die einzelnen Tickets lassen sich priorisieren, bestimmten Projektbeteiligten zuordnen, die sich um deren Bearbeitung kümmern und zu Meilensteinen gruppieren. Die Meilensteine sind in einer eigenen Ansicht übersichtlich

angeordnet. Mit einem Fortschrittsbalken für jeden Meilenstein wird der Stand der Abarbeitung der Tickets grafisch dargestellt. Über detaillierte Reports lassen sich sowohl die Änderungen im SVN als auch die Tickets übersichtlich aufbereiten. Für fast jede Ansicht steht ein RSS-Feed zur Verfügung (cf. Edgwall Software 2011).

## 6.2.4 Softwareentwicklung mit Eclipse

Zum Schreiben des Programmcodes, also als unmittelbare Entwicklungsumgebung, auch Integrated Development Environment (IDE) genannt, kommt das Produkt Eclipse zum Einsatz. Es handelt sich dabei ebenfalls um ein Open-Source-Projekt, welches ursprünglich zur Entwicklung von Java-Programmen geschaffen wurde. Die Eclipse-Foundation (Eclipse Foundation 2011a) bietet inzwischen für verschiedene Programmiersprachen und -kontexte spezielle Versionen und Erweiterungen an. Für die Entwicklung in PHP gibt es Eclipse-PDT (PHP Development Tools), welches in Zusammenarbeit mit der Firma ZEND entwickelt wird. Eclipse-PDT bietet Schnittstellen für PHP-Debugger und -Profiler, wie den im Rahmen der Projekte genutzten XDebug (Eclipse Foundation 2011b; Rethans).

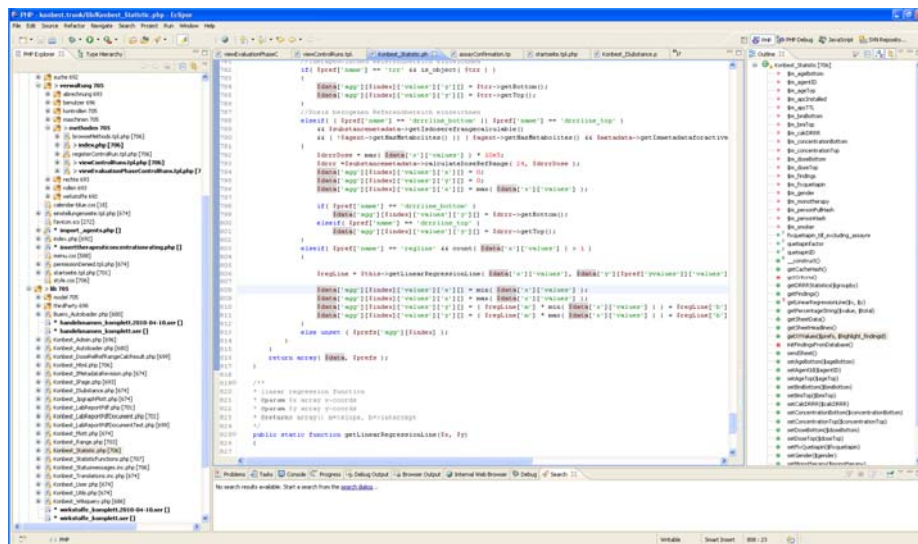


Abb. 45 Eclipse-Entwicklungsumgebung (IDE)

## 7 Projekte

Der große praktische Teil der vorliegenden Dissertation besteht aus den während der Projektlaufzeit entstandenen Informationssystemen und den ihnen zugrunde liegenden Softwareprodukten. Die drei Projekte PsiacOnline, *KONBEST* und OpenDrugWiki wurden von 2006 bis 2011 konzipiert und umgesetzt. Sie greifen ineinander und ergänzen sich gegenseitig. PsiacOnline und *KONBEST* sind bereits seit der ersten lauffähigen Version im produktiven Einsatz und werden seitdem kontinuierlich weiter entwickelt.

### 7.1 Gesamtkonzept

Im Zentrum des Konzepts steht eine neuartige Laborsoftware für forschungsorientierte TDM-Labore. Wie die Untersuchung in Kapitel 5.3 zeigt, sind auf dem Markt erhältliche Softwaresysteme aus verschiedenen Gründen für ein TDM-Labor unzureichend. Das neuartige LIS soll die, in der Untersuchung erhobenen Anforderungen, erfüllen und die erkannten Schwachstellen vermeiden. Dazu wurde eine Infrastruktur geschaffen, welche Arzneimittelinformationen sowohl für den direkten Abruf durch Ärzte und Apotheker, als auch zur Nutzung im LIS zur Verfügung stellen.

Im Jahr 2004 wurde zunächst das erste Projekt PsiacOnline (damals IAC – InterAktionsComputer für die Psychiatrie) von Prof. Dr. Christoph Hiemke, Prof. Dr. Dr. Ekkehard Haen, Dr. Matthias Dobmeier und Dr. Gabriel Eckermann ins Leben gerufen.

Es handelt sich dabei um die erste deutsche Wechselwirkungsdatenbank speziell für die psychiatrische Pharmakotherapie. Das Projekt wurde vom Autor zunächst als CD-Version umgesetzt und vom Springer Medizin Verlag veröffentlicht (Hiemke et al. 2006).

Anschließend wurde die in der vorliegenden Arbeit beschriebene Online-Version entwickelt (Köstlbacher et al. 2007).

Christoph Hiemke und Ekkehard Haen, beide Leiter von TDM-Labors, nutzen in ihren Laboren PsiacOnline zur Unterstützung bei der Erstellung von Befunden.

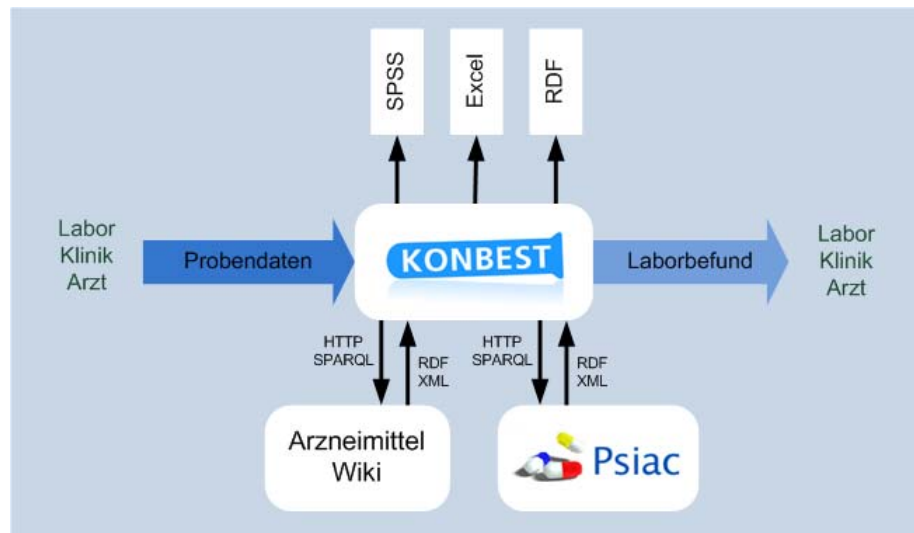


Abb. 46 Gesamtkonzept für den praktischen Teil

Nach der erfolgreichen Umsetzung des Projekts PsiacOnline wurde im nächsten Schritt ein neuartiges, webbasiertes Laborsystem speziell für TDM-Labore entwickelt und in Zusammenarbeit mit dem TDM-Labor in Regensburg umgesetzt (Köstlbacher et al. 2008; Köstlbacher 2009).

Es sollte die Möglichkeit zur Implementierung pharmakokinetischer Modelle bieten, es sollte webbasiert zu bedienen sein und den kompletten Workflow eines TDM-Labors abbilden. Darüber hinaus sollte es den Befunder zusätzlich zu den pharmakokinetischen Konzentrationsberechnungen mit Informationen aus PsiacOnline bei der Erstellung eines Befundkommentars für den anfordernden Arzt unterstützen.

Als drittes Projekt wurde ein semantisches Wiki unter dem Namen OpenDrugWiki.org ins Leben gerufen (Köstlbacher et al. 2010). Es ermöglicht die kollaborative Pflege von pharmakologischen Daten zu Wirkstoffen und Handelsnamen. Langfristig löst es das Autorensystem von PsiacOnline und die Oberfläche zur Pflege der Daten für die pharmakokinetischen Modelle von *KONBEST* ab. Dazu wurden alle Datenbestände, die bisher in PsiacOnline, *KONBEST* und zahlreichen Word- und Exceltabellen gespeichert waren in das semantische Wiki importiert.

## 7.2 Projekt PsiacOnline

Die Idee für eine Wechselwirkungsdatenbank, speziell für psychiatrische Medikamente, stammt ursprünglich vom Facharzt für Neurologie und Psychiatrie, Diplompsychologen und Psychotherapeuten Prof. Dr. Borwin Bandelow.

Die Datenbank sollte einfach zu bedienen sein und die wesentlichen, handlungsrelevanten Informationen für den Haus- oder Klinikarzt enthalten. Sein Kollege Prof. Dr. Christoph Hiemke startete das Projekt im Jahr 2004 dann unter dem Namen IAC – Interaktionscomputer für die Psychiatrie.

Im Rahmen des vorliegenden Dissertationsvorhabens wurde auf Basis der zunächst vom Autor implementierten und vom Springer Medizin Verlag Heidelberg veröffentlichten CD-Version, das webbasierte Arzneimittelinformationssystem PsiacOnline ins Leben gerufen (Hiemke et al. 2006).



The screenshot displays the PsiacOnline web interface in a Mozilla Firefox browser window. The page title is 'Haloperidol (Psychopharmakon) ↔ Risperidon (Psychopharmakon)'. The user is logged in as 'Anton Köstbacher M.A.'. The navigation menu includes 'Startseite', 'MeinPsiac', 'Interaktionen', 'Wirkstoffe', 'Handelsnamen', 'Statistik', 'Benutzerliste', and 'Abos'. The main content area is titled 'Haloperidol (Psychopharmakon) ↔ Risperidon (Psychopharmakon)' and contains the following information:

- Effekt:** 1. Verstärkung der extrapyramidalmotorischen Wirkungen; 2. Verstärkung der erwünschter und unerwünschter zentralnervöser Wirkungen, im Einzelfall bei Patienten mit Manie, bipolärer Stimmung, rezidivierender Depression oder Zwangserkrankung oder Schizophrenie bei schlechter Datenlage.
- Mechanismus:** 1. Additiver Antagonismus am Dopaminrezeptor; 2. additive zentralnervöse Effekte.
- Bewertung:** Interaktion zu erwarten, jedoch bislang keine evidenzbasierten Daten zur klinischen Relevanz.
- Vorgehensweise:** Sorgfältige klinische Beobachtung bezüglich der additiven Wirkungen. Die kombinierte Gabe von Risperidon und Haloperidol sollte nur unter sorgfältiger klinischer Beobachtung erfolgen, Kombination nach Möglichkeit vermeiden, gegebenenfalls Dosisanpassungen von Haloperidol oder Risperidon. Falls verfügbar, Kontrolle der Risperidon- bzw. Haloperidolkonzentration im Blut. Bei zusätzlicher Einnahme sedierend und möglicherweise atemdepressiv wirkender Pharmaka zu Haloperidol bzw. Risperidon sollte insbesondere in der initialen Phase der Behandlung eine sorgfältige klinische Beobachtung des Patienten erfolgen. Vorsicht vor Atemdepression! Patienten auf das Risiko verstärkter Müdigkeit und Konzentrationsstörungen aufmerksam machen, insbesondere beim Führen von KFZ, Bedienen von Maschinen und sonstigen gefährlichen Tätigkeiten. Unter einer Narkose muß insbesondere bei Patienten, die unter einer hohen Neuroleptika-Dosierung stehen, auf eine verstärkte Hypotension geachtet werden. Unter Umständen muß die Dosis des Anästhetikums beziehungsweise der zentral dämpfenden Stoffe reduziert werden. Eine verlängerte Aufwachphase kann eintreten.
- Metadaten:** Autor: Prof. Dr. Dr. Ekkehard Haen; Literatur: Haldol Fachinformation, Juni 1999; Risperdal Fachinformation 07/2002; Goodwin et al. (2009) Europ Neuropsychopharmacol 19:520-532; Letzte Änderung: 10.08.2009, 11:41 Uhr.

Abb. 47 Vollanzeige der Wechselwirkung zwischen Haloperidol und Risperidon in PsiacOnline

Bis 15. April 2009 war die Datenbank kostenlos öffentlich zugänglich, seit diesem Zeitpunkt wird sie vom Springer Medizin Verlag Heidelberg kostenpflichtig vertrieben. Es sind sowohl Einzellizenzen als auch Mehrbenutzerlizenzen, z.B. für Kliniken erhältlich.

### 7.2.1 Technische Umsetzung

PsiaOnline wurde unter Verwendung der in Kapitel 6.2 vorgestellten Entwicklungsumgebung umgesetzt. Um gängige „Web Usability Patterns“ (Graham 2003) einfach nutzen zu können, schnell zu einem vorzeigbaren Ergebnis zu gelangen und eine saubere Softwarearchitektur durchhalten zu können, wurde ein Framework für Webapplikationen eingesetzt. Die Auswahl fiel auf das PRADO-Framework (PHP Rapid Application Development Object-oriented), welches zum damaligen Zeitpunkt in der Version 2.1 vorlag (Berkholz et al. 2010). Es ermöglicht eine komponentenbasierte und ereignisgetriebene Softwareentwicklung und ist bei Version 3.1.7 angelangt. Zur Datenbankabstraktion wird der Objektrelationale Mapper (ORM) Propel (The Propel project 2010) genutzt. Dieser ermöglicht es zum ersten, das DBMS (derzeit MySQL) jederzeit gegen ein System eines anderen Herstellers auszutauschen, und zum zweiten erlaubt er den Zugriff auf die Datenbanktabellen und Datensätze so, als seien es native Objekte in der verwendeten Programmiersprache. Es ist also nur noch in speziellen Fällen notwendig, SQL-Statements selbst zu schreiben. Sie werden im Normalfall automatisch durch den ORM erzeugt.

### 7.2.2 Inhalte

Derzeit umfasst PsiaOnline 7164 Wechselwirkungsbeschreibungen zwischen 953 Wirkstoffen (Stand: 18. März 2011). Dabei sind für jede Wechselwirkung folgende Daten erfasst:

- Zwei interagierende Wirkstoffe, davon mindestens ein Psychopharmakon
- Effekt: Pharmakodynamische Auswirkung der Interaktion
- Mechanismus: Durch welchen pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Mechanismus kommt die Wechselwirkung zustande
- Bewertung: Einstufung der Gefahr, welche von der Interaktion ausgeht auf einer festgelegten Skala:

- Stufe 1: CAVE – Kombination mit Risiko einer schweren Interaktions-UAW
- Stufe 2: Kombination mit erhöhtem Risiko einer Interaktions-UAW
- Stufe 3: Kritische Kombination bei Risikopatienten
- Stufe 4: Interaktion zu erwarten, jedoch bislang keine evidenzbasierten Daten zur klinischen Relevanz
- Stufe 5: Kombination ohne bekanntes Interaktionsrisiko
- Stufe 6: Unkritische Kombination
- Stufe 7: Sinnlose Kombination
- Vorgehensweise: Konkrete Hinweise als Ratschlag für den behandelnden Arzt. Es stehen vorgefertigte Standardtexte und auch ein Freitextfeld zur Verfügung:
  - Kombination vermeiden
  - Kombination bei multimorbiden Patienten vermeiden
  - Kombination unter Kontrolle der Blutspiegel anwenden
  - Kombination kann nach derzeitiger Kenntnis ohne Risiko angewandt werden
  - Kombination bei Alterspatienten vermeiden
- Metadaten
  - Autor: Der Autor der Wechselwirkungsinformationen
  - Literatur: Literaturbelege für die Wechselwirkungsinformationen
  - Letzte Änderung: Datum und Uhrzeit der letzten Aktualisierung

Inhaltlich wird besonderer Wert auf die Beschreibung der Vorgehensweise bei der Kombination von interaktionsgefährdeten Medikamenten gelegt. Häufig hat der behandelnde Arzt keine Alternative zu der verordneten Kombination und benötigt deshalb Hinweise auf Vorsichtsmaßnahmen, wie beispielsweise die regelmäßige Blutdruckkontrolle. Es geht also nicht immer um die Vermeidung von Kombinationen, sondern um die Möglichkeit, bestimmte Medikamente verabreichen zu können, auch wenn eine Interaktionsgefahr besteht. Die Erstellung der Handlungsempfehlung muss deshalb mit äußerster Genauigkeit erfolgen und erfordert tiefgehendes pharmakologisches Wissen. Auch sollte die gesamte Interaktionsbeschreibung auf aktueller wissenschaftlicher Literatur beruhen.

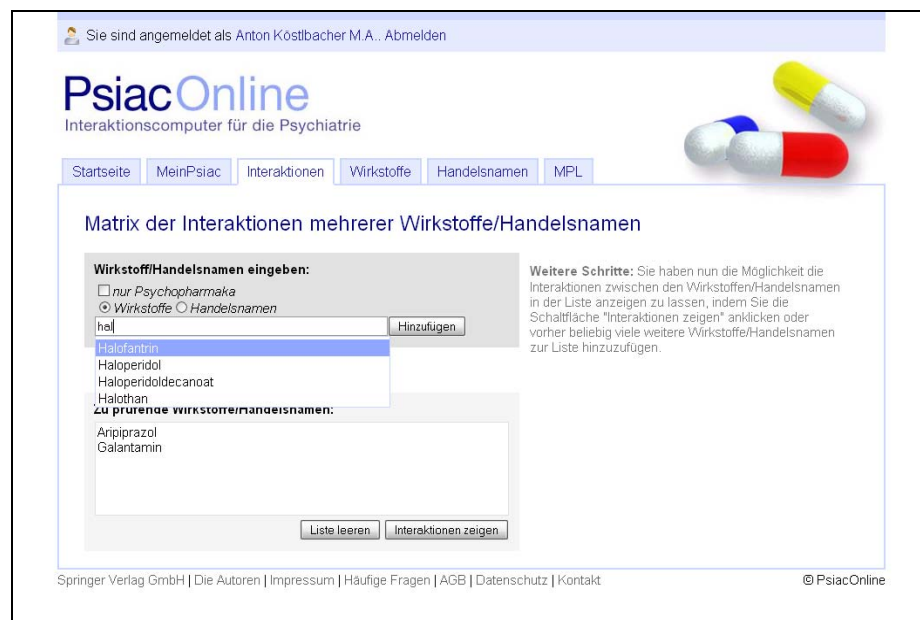
### 7.2.3 Registrierung und Login

Jeder neue Nutzer muss sich zunächst unter Angabe seiner persönlichen Daten, wie Name, Vorname, Adresse etc. registrieren, um PsiacOnline nutzen zu können. Er hat anschließend sieben Tage zur Verfügung, während derer er PsiacOnline kostenlos testen kann. Anschließend muss er entweder als Klinikarzt die Mehrbenutzerlizenz der Einrichtung, bei der er beschäftigt ist, nutzen oder eine Einzelplatzlizenz abschließen. Die Registrierung erfolgt über ein Double-OptIn-Verfahren.

### 7.2.4 Navigations- und Suchfunktionen

Die Inhalte sind über mehrere Wege zugänglich. Dies sind eine Wirkstoff- und Handelsnamenliste, eine Suchfunktion und eine adaptive persönliche Seite. Die am häufigsten genutzte Möglichkeit ist die Suche nach mehreren Wirkstoffen oder Handelsnamen über die Suchfunktion.

#### 7.2.4.1 Suchfunktion



The screenshot displays the PsiacOnline web application interface. At the top, a user is logged in as Anton Köstlbacher M.A. The main header includes the logo 'PsiacOnline' and the tagline 'Interaktionscomputer für die Psychiatrie'. A navigation bar contains tabs for 'Startseite', 'MeinPsiac', 'Interaktionen', 'Wirkstoffe', 'Handelsnamen', and 'MPL'. The central content area is titled 'Matrix der Interaktionen mehrerer Wirkstoffe/Handelsnamen'. It features a search input field with the text 'hal' and a 'Hinzufügen' button. Below the input field is an autocomplete dropdown menu listing 'Halofantrin', 'Haloperidol', 'Haloperidoldecanoat', and 'Halothan'. To the right of the search field, there are radio buttons for 'Wirkstoffe' (selected) and 'Handelsnamen'. Below the dropdown, there is a section for 'Zu prüfende Wirkstoffe/Handelsnamen:' with a list containing 'Anpiprazol' and 'Galantamin'. At the bottom of the search area, there are buttons for 'Liste leeren' and 'Interaktionen zeigen'. A 'Weitere Schritte' section on the right explains that users can toggle the visibility of interactions. The footer contains copyright information for Springer Verlag GmbH and PsiacOnline.

Abb. 48 Suchfunktion mit „Autocomplete“-Feld

Die Suchfunktion ermöglicht es, Schritt für Schritt eine Liste der verordneten Wirkstoffe oder Handelsnamen einzugeben. Die Eingabe wird hier durch ein „Autocomplete“-Feld unterstützt, d.h. sobald der Nutzer mindestens zwei Buchstaben in das Suchfeld eingegeben hat, erscheint ein Drop-down-Menü, welches die auf die eingegebenen Anfangsbuchstaben passenden Wirkstoffe oder Handelsnamen zur Auswahl beinhaltet.

Die Eingabemöglichkeit kann auf Psychopharmaka eingeschränkt werden. Es wird eine kontextsensitive Hilfe für jeden Schritt der Eingabe angeboten. Hat man alle Wirkstoffe und Handelsnamen von Interesse eingegeben, so klickt man auf den Button „Interaktionen zeigen“. Es werden dann die gefundenen Interaktionen zwischen je zwei Wirkstoffen angezeigt. Die „Autocomplete“-Funktion bringt das PRADO-Framework bereits mit. Es muss lediglich an die jeweiligen Bedürfnisse (Datenquelle, Mindestanzahl der notwendigen Buchstaben etc.) angepasst werden.

#### 7.2.4.2 Wirkstoffe und Handelsnamen browsen

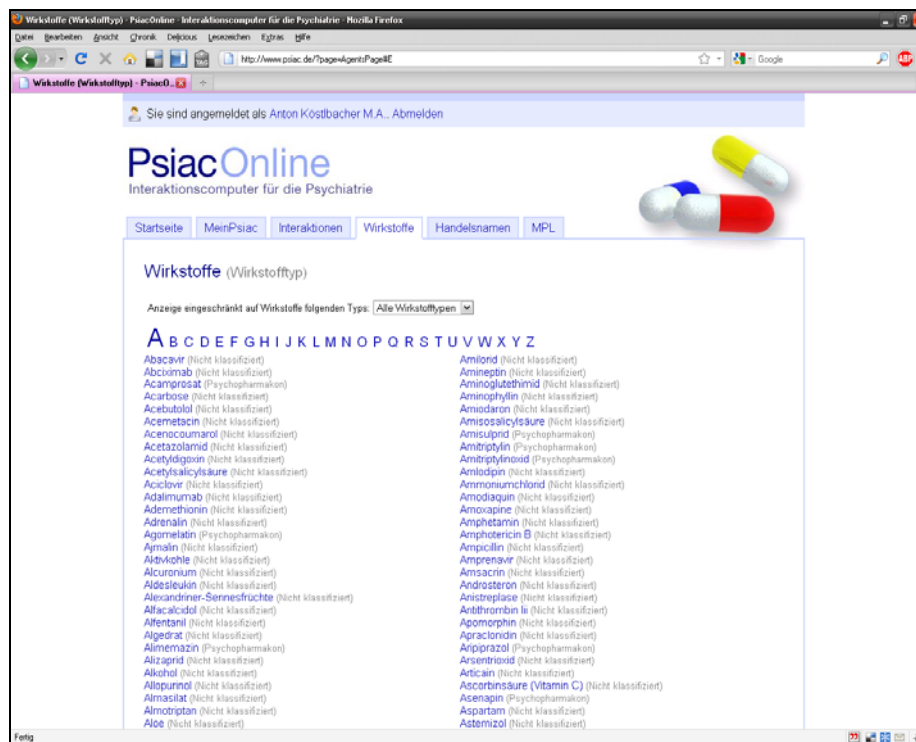


Abb. 49 Alphabetische Wirkstoffliste

Zwei alphabetisch geordnete zweiseitige Listen ermöglichen das einfache Browsen der Inhalte anhand der Wirkstoff- bzw. Handelsnamen. Die Ansicht der Liste lässt sich auf Wirkstoffe eines bestimmten Typs, bspw. Psychopharmaka, einschränken. Klickt man einen Wirkstoff an, so erhält man eine Übersicht der jeweiligen Interaktionspartner.

Außerdem erhält man eine Liste der Handelsnamen, d.h. der Präparate, in welchen der aufgerufene Wirkstoff enthalten ist. Man kann in dieser Ansicht also entweder zu den interagierenden Wirkstoffen navigieren, zu den beinhaltenden Präparaten oder zu den Interaktionsbeschreibungen mit den aufgeführten Wirkstoffen. Eine alphabetische Liste und Detailansicht gibt es auch für die in PsiacOnline verzeichneten Handelsnamen.

Sie sind angemeldet als Anton Köstlbacher M.A.. [Abmelden](#)

## PsiacOnline

Interaktionscomputer für die Psychiatrie

Startseite [MeinPsiac](#) [Interaktionen](#) [Wirkstoffe](#) [Handelsnamen](#) [MP](#)

### Haloperidol (Psychopharmakon)

interagiert mit:

| Wirkstoffname | Wirkstofftyp        | Interaktion     | ist enthalten in:   |
|---------------|---------------------|-----------------|---------------------|
| Amisulprid    | Psychopharmakon     | zur Interaktion | Haldol              |
| Aripiprazol   | Psychopharmakon     | zur Interaktion | Haloperidol Desitin |
| Telmisartan   | Nicht klassifiziert | zur Interaktion | Haloperidol-Desitin |
| Temazepam     | Psychopharmakon     | zur Interaktion | Haloperidol-Gry     |
| Terazosin     | Nicht klassifiziert | zur Interaktion |                     |
| Terfenadin    | Nicht klassifiziert | zur Interaktion |                     |
| Tetrabamat    | Nicht klassifiziert | zur Interaktion |                     |
| Tetrabenazine | Nicht klassifiziert | zur Interaktion |                     |
| Thiopental    | Nicht klassifiziert | zur Interaktion |                     |
| Thiordiazin   | Psychopharmakon     | zur Interaktion |                     |
| Ticlopidin    | Nicht klassifiziert | zur Interaktion |                     |
| Tilidin       | Nicht klassifiziert | zur Interaktion |                     |
| Tinzaparin    | Nicht klassifiziert | zur Interaktion |                     |
| Topiramat     | Psychopharmakon     | zur Interaktion |                     |
| Torasemid     | Nicht klassifiziert | zur Interaktion |                     |
| Tramadol      | Nicht klassifiziert | zur Interaktion |                     |
| Trandolapril  | Nicht klassifiziert | zur Interaktion |                     |
| Triamteren    | Nicht klassifiziert | zur Interaktion |                     |
| Triazolam     | Psychopharmakon     | zur Interaktion |                     |

Abb. 50 Detailanzeige des Wirkstoffs Haloperidol

#### 7.2.4.3 Personalisierte „MeinPsiac“-Seite

Jedem eingeloggtten Nutzer steht eine personalisierte Seite zur Verfügung. Auf ihr sind die letzten zehn aufgerufenen Interaktionen und die letzten zehn Suchanfragen aufgelistet. Dies ermöglicht es dem Nutzer, diese auch bei einem späteren Besuch schnell wieder aufzurufen.

Die „MeinPsiac“-Seite enthält auch Informationen zum Bezahlstatus. Es wird angezeigt ob der Benutzer sich noch in der kostenlosen Probephase befindet und wenn ja, wie lange diese noch andauert, oder ob er schon zahlender Nutzer ist und ob er Nutzer einer Kliniklizenz ist. An dieser Stelle kann der Nutzer das Abonnement auch kündigen.

Funktionen wie das Ändern der persönlichen Daten, wie Adresse oder Passwort, finden sich ebenfalls auf dieser Seite.

### 7.2.5 Redaktionssystem



Sie sind angemeldet als Anton Köstlbacher M.A.. [Abmelden](#)

**PsiacOnline**  
Interaktionscomputer für die Psychiatrie

Startseite MeinPsiac Interaktionen Wirkstoffe Handelsnamen MPL

**Interaktion bearbeiten:**

**Wirkstoffe:**  
Melperon (Psychopharmakon) ↔ Tamoxifen (Nicht klassifiziert)

**Effekt:**  
Kein Effekt ausgewählt  
Details zum Effekt:  
Pharmakokinetisch: Abschwächung der Antiöstrogenwirkung von Tamoxifen und Risiko einer erhöhten Mortalität wegen fehlender oder nicht genügend ausgeprägter Wirkung auf die Tumorzellproliferation.  
Pharmakodynamisch: unter Umständen auch Prolaktinerhöhung durch Melperon, dies

**Mechanismus:**  
Kein Mechanismus ausgewählt  
Details zum Mechanismus:  
Tamoxifen ist ein Prodrug, abhängig von CYP2D6, darüber muss es aktiviert werden. Dieser Schritt muss funktionieren, damit die eigentlich cytostatisch wirksame Komponente, das Endoxifen, gebildet werden kann.

**Bewertung:**  
1 - CAVE, Kombination mit Risiko einer schwerwiegenden Interaktions-UAW  
Details zur Bewertung:  
Evidenzbasierte Daten liegen für diese Kombination nicht vor. Es ist aber davon auszugehen, dass wie bei anderen CYP2D6-Inhibitoren wie Paroxetin, bei Patientinnen unter dieser Kombination das Risiko einer fehlenden antiöstrogenen Wirkung entsteht und daraus eine erhöhte Mortalität resultiert .

**Vorgehensweise:**  
Kombination vermeiden  
Details zur Vorgehensweise:  
Anstelle von Melperon sollte für die Sedierung, Tranquilisierung oder zum Schlafen eine Substanz gesucht werden, welche keine CYP2D6-Hemmung ausübt und

Abb. 51 PsiacOnline-Redaktionssystem

Eine wichtige Anforderung, die zu Beginn des Projekts festgelegt wurde, war die Erstellung eines einfach zu bedienenden Redaktionssystems. Es er-

möglicht die Eingabe neuer Wirkstoffe und Handelsnamen, wie auch die Erfassung neuer Interaktionen über schlicht gehaltene Eingabemasken. Seit der Inbetriebnahme von PsiacOnline wird dieses Redaktionssystem von den derzeit sechs Autoren zur Pflege der Inhalte genutzt. Es wird im weiteren Projektverlauf durch das semantische Wiki (siehe Kapitel 7.3) abgelöst werden.

### 7.2.6 Schnittstellen

Um die Wechselwirkungsbeschreibungen auch auf anderen Webseiten oder in Klinikinformationssystemen nutzen zu können, wurde eine einfache ReST-basierte XML-Schnittstelle entwickelt. Sie ermöglicht den Abruf der Inhalte mittels spezieller URLs, welchen als Query-String eine Liste von Wirkstoffen oder Handelsnamen angehängt wird.

## 7.3 Projekt *OpenDrugWiki*

Um kollaborativ am Wissen über Arzneimittel und Wirkstoffe arbeiten zu können, wurde ein semantisches Wiki aus der Taufe gehoben. Es handelt sich dabei um ein angepasstes Semantic MediaWiki mit verschiedenen Erweiterungen (cf. Kapitel 4.1.3.8).

Die technische Seite der Installation wurde dabei im Rahmen einer Masterarbeit durch Maurus realisiert (Maurus 2009). Gemeinsam mit Maurus wurden durch den Autor verschiedene semantische Wikis evaluiert und ein geeignetes System ausgewählt, welches anschließend mit Daten aus den bestehenden verschiedenen relationalen Datenbanksystemen (PsiacOnline und *KONBEST*) und vorhandenen Tabellen-Dokumenten (CYP-Tabelle, Wirkstoffe, Schreibweisen, ATC-Codes) gefüllt wurde.

Die Auswahl des Wikis fiel nach dem Vergleich der Systeme (siehe Kapitel 4.1.3.8) leicht, da nur Semantic MediaWiki die wichtigsten Kriterien erfüllen konnte.

### 7.3.1 Technische Umsetzung

Nachdem die Wahl auf Semantic MediaWiki gefallen war, konnte mit der technischen Umsetzung begonnen werden. Die Umsetzung war mit vielen Schwierigkeiten verbunden, die auf mangelnde oder falsche Dokumentation der verwendeten Erweiterungen zurückzuführen sind. Die technische Umsetzung der Software zum Datenimport wurde ebenfalls gemeinsam mit Maurus umgesetzt und in seiner Magisterarbeit dokumentiert (Maurus 2009).

### 7.3.2 Inhalte

Die Inhalte für das Wiki sollten in jedem Fall alle pharmakologischen Daten, die bisher in PsiacOnline und im LIS *KONBEST* gepflegt werden, umfassen. Darüber hinaus wurde eine Vielzahl von Dokumenten identifiziert, die bisher von Einzelnen oder von Gruppen von Nutzern in Form eines „E-Mail basierten Workflows“ gepflegt wurden:

- Eine Word-Tabelle mit Wirkstoffen und deren CYP450-Abbauwegen
- Eine Excel-Tabelle mit ATC-Codes von Wirkstoffen
- Eine Excel-Tabelle mit Synonymen und falschen Schreibweisen
- Eine Liste der regelmäßig in der Psychiatrie eingesetzten Wirkstoffe und Handelsnamen

#### 7.3.2.1 Import der Inhalte

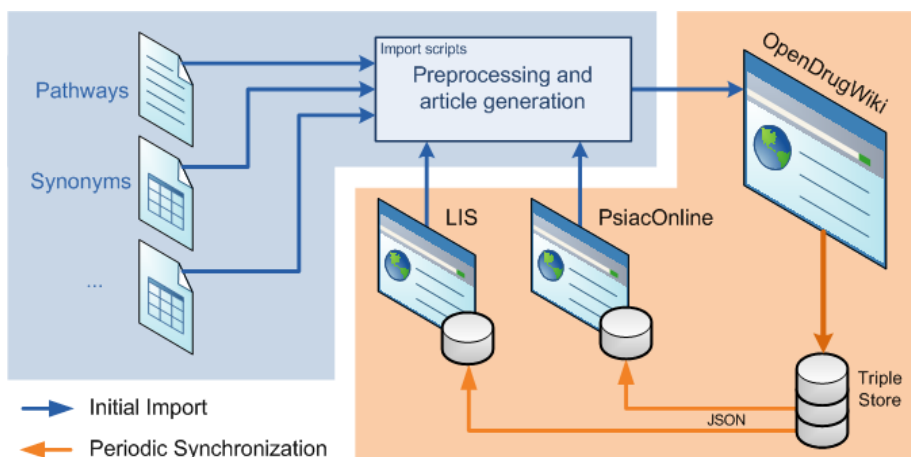


Abb. 52 Import von Inhalten in das semantische Wiki und Synchronisation von Subsystemen (Köstlbacher et al. 2010)

Diese Inhalte wurden durch das von Maurus programmierte und vom Autor weiterentwickelte Import-Tool in das Wiki importiert. Dazu waren mehrere Anläufe notwendig, da die zu importierenden Inhalte ständig weiter gepflegt wurden und das Wiki erst vom Status eines Prototyps hin zu einem tatsächlich nutzbaren Produkt entwickelt werden musste.

Um die Inhalte ab einem bestimmten Zeitpunkt nur noch im Wiki pflegen zu müssen, ist es darüber hinaus notwendig, den regelmäßigen korrekten Export aus dem Wiki zurück in PsiaOnline und *KONBEST* sicherzustellen.

### 7.3.2.2 *Export der Inhalte*

Das semantische Wiki bietet die Möglichkeit, die erfassten Daten als RDF/XML oder in vielen anderen Formaten zu exportieren. Als sehr einfach weiterverarbeitbares Format hat sich JSON erwiesen (Crockford 2006). Man stellt eine Anfrage als ASK- oder SPARQL-Abfrage und erhält das Ergebnis als JSON zurück. Schlüssel zur Identifizierung der Datensätze ist dabei jeweils die Eigenschaft „uri“, die im Sinne des Semantic Web genutzt wird, aber zugleich die URL der Wiki-Seite zu dem jeweiligen Datensatz ist.

Ein JSON-Schema, welches die Datentypen der jeweiligen Felder angibt, wird vor den eigentlichen Inhalten gesendet.

Ausschnitt aus dem JSON-Export der Wirkstoffdaten aus dem semantischen Wiki:

```
{
  properties: {
    "heisst" : { valueType: "text" },
    "hat_konbest_id" : { valueType: "number" },
    "hat_atc-code" : { valueType: "text" },
    "wird_abgebaut_über" : { valueType: "text" },
    "inhibiert" : { valueType: "text" },
    "induziert" : { valueType: "text" },
    "hat_metabolit" : { valueType: "text" },
    "hat_rote_liste_id" : { valueType: "number" },
    "hat_psiac_id" : { valueType: "number" },
    "quelle_für_abbaueg" : { valueType: "text" },
    "quelle_für_induktion" : { valueType: "text" },
    "quelle_für_inhibition" : { valueType: "text" },
    "hat_revisionid" : { valueType: "number" },
    "hat_revisionuser" : { valueType: "text" },
    "zuletzt_geändert" : { valueType: "date" }
  },
  items: [
    {
      label: "Wirkstoff:(2-Benzhydroxyethyl)diethylmethylammoniumiodid",
      "heisst": "(2-Benzhydroxyethyl)diethylmethylammoniumiodid",
      "hat_atc-code": "A03AB16",
      "hat_revisionid": 6246,
      "hat_revisionuser": "Benutzer:WikiSysop",
      "zuletzt_geändert": "2010-04-10 14:20:07",
      "uri" :
        "http://www.opendrugwiki.org/smw/index.php?title=Wirkstoff:
        (2-Benzhydroxyethyl)diethylmethylammoniumiodid",
      "type" : "Wirkstoff"
    },
    ...
    {
      label: "Wirkstoff:Amlodipin",
      "heisst": "Amlodipin",
      "hat_atc-code": "C08CA01",
      "wird_abgebaut_über": ["CYP 2B6", "CYP 2C9", "CYP 2D6", "CYP 3A4/5/6"],
      "inhibiert": ["CYP 2B6", "CYP 2C8", "CYP 2C9", "CYP 2D6", "CYP
        3A4/5/6"],
      "hat_rote_liste_id": 1028,
      "hat_psiac_id": 52,
      "hat_revisionid": 4402,
      "hat_revisionuser": "Benutzer:WikiSysop",
      "zuletzt_geändert": "2010-04-10 13:57:15",
      "uri" :
        "http://www.opendrugwiki.org/smw/index.php?title=Wirkstoff:
        Amlodipin",
      "type" : "Wirkstoff"
    },
    ...
  ]
}
```

So können alle Eigenschaften jedes Wirkstoffes, wie Wirkstoffname, Abbauwege, Clearance, ATC-Codes etc., sofern für den jeweiligen Wirkstoff vorhanden, abgerufen werden.

Auch für die Handelsnamen ist dies möglich:

```
{
  properties: {
    "heisst" : { valueType: "text" },
    "besteht_aus" : { valueType: "text" },
    "hat_konbest_id" : { valueType: "number" },
    "hat_pharmazeutische_darreichungsform" : { valueType: "text" },
    "bioverfügbarkeit" : { valueType: "text" },
    "hat_psiac_id" : { valueType: "number" },
    "hat_revisionid" : { valueType: "number" },
    "hat_revisionuser" : { valueType: "text" },
    "zuletzt_geändert" : { valueType: "date" }
  },
  items: [
    {
      label: "Handelsname:Acerbon",
      "heisst": "Acerbon",
      "besteht_aus": "Wirkstoff:Lisinopril",
      "hat_psiac_id": 462,
      "hat_revisionid": 2236,
      "hat_revisionuser": "Benutzer:WikiSysop",
      "zuletzt_geändert": "2010-04-10 13:50:07",
      "uri" :
        "http://www.opendrugwiki.org/smw/index.php?title=Handelsname:
        Acerbon",
      "type" : "Handelsname"
    },
    {
      label: "Handelsname:Acercomp",
      "heisst": "Acercomp",
      "besteht_aus": ["Wirkstoff:Lisinopril",
        "Wirkstoff:Hydrochlorothiazid"],
      "hat_revisionid": 3924,
      "hat_revisionuser": "Benutzer:WikiSysop",
      "zuletzt_geändert": "2010-04-10 13:54:50",
      "uri" :
        "http://www.opendrugwiki.org/smw/index.php?title=Handelsname:
        Acercomp",
      "type" : "Handelsname"
    },
    ...
  ]
}
```

Bei den Handelsnamen ist die Eigenschaft „besteht\_aus“ besonders wichtig. An dieser Stelle ist der relative URI der jeweils in dem Präparat enthaltenen Wirkstoffe angegeben.

## 7.4 Projekt KONBEST

Für das Forschungslabor der Psychiatrie der Universität Regensburg (Klinische Pharmakologie, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität) wurde eine Laborsoftware benötigt, welche spezielle funktionale Anforderungen erfüllt, die von Standardsoftware in diesem Bereich nicht erfüllt werden (siehe Kapitel 5.3).

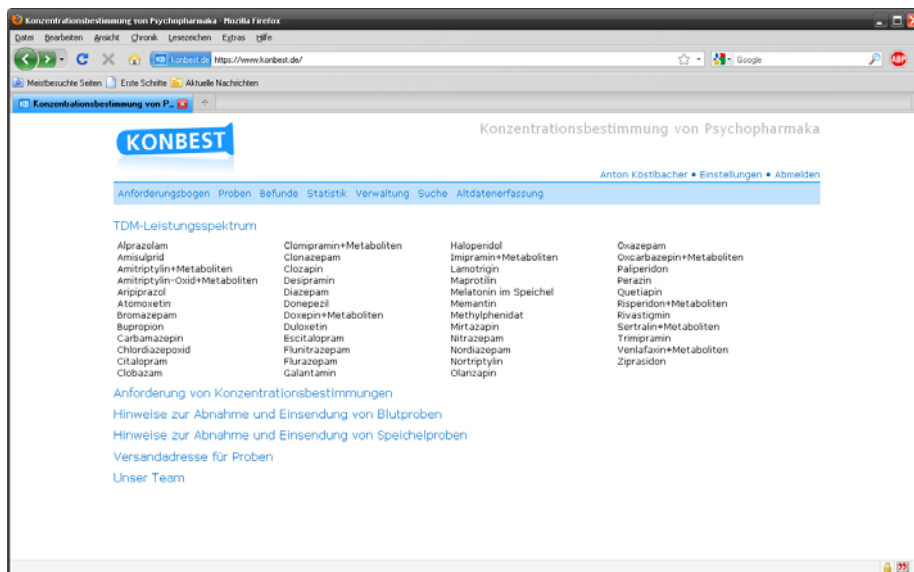


Abb. 53 KONBEST-Startseite

### 7.4.1 Wesentliche Anforderungen an ein LIS für das TDM

Die Anforderungen, welche eine Laborsoftware für ein forschungsorientiertes TDM-Labor erfüllen muss, sind sehr speziell. Bisher gibt es kein auf dem Markt erhältliches Produkt, welches alle gewünschten Anforderungen hinreichend erfüllt (siehe Kapitel 5.3). Daher wurde gemeinsam mit dem wissenschaftlichen Leiter des Labors Prof. Dr. Dr. Ekkehard Haen und der leitenden MTA Doris Melchner zunächst eine Anforderungsanalyse durchgeführt. Die spezifisch innovativen Anforderungen an das System wurden wie folgt definiert:

#### *7.4.1.1 Integrierte Pharmakokinetik*

Es soll möglich sein, ein pharmakokinetisches Modell zu nutzen, welches einen Erwartungsbereich für die Wirkstoffkonzentration im Blut des Patienten auf Basis der angegebenen Dosis und ggf. zusätzlicher personenbezogener Daten ermittelt. Für den Prototyp sollte dies der von Prof. Dr. Dr. Ekkehard Haen entwickelte „Dosisbezogene Referenzbereich“ (siehe Kapitel 2.3.3) sein.

#### *7.4.1.2 Vollständig anonymisiertes System*

Da in TDM-Labore in Deutschland oftmals auch Proben von niedergelassenen Ärzten oder aus anderen Krankenhäusern verarbeitet werden, muss das System die Möglichkeit der anonymisierten Eingabe und Speicherung von Daten bieten. Das deutsche Datenschutzrecht sieht an dieser Stelle vor, dass ein beauftragtes Labor den Namen eines Patienten zur Bearbeitung der Probe nicht kennen muss (Weichert).

Darüber hinaus ist ein Arzt oder Krankenhaus ohne ausdrückliche Zustimmung des Patienten nicht berechtigt den Namen des Patienten an Dritte weiterzugeben bzw. außerhalb des Krankenhausgeländes zu speichern (Deutscher Ärztetag 2006: §9; Bundesrepublik Deutschland 2011: §203).

Die Pseudo- oder Anonymisierung erfolgt deshalb bereits am besten clientseitig. Zum Thema Datenschutz im medizinischen Bereich, insbesondere Patientenversorgung und Versorgungsforschung, sei auf Hauser et al. 2008 und Reng et al. 2006 verwiesen.

#### *7.4.1.3 Webbasierte Bedienung*

Die Software soll vollständig webbasiert sein und in einem Intranet oder auch im Internet zugänglich sein. Die Nutzer, welche Befunde erstellen, sollen dies orts- und zeitunabhängig tun können. Die im vorherigen Kapitel angesprochene Anforderung an ein vollständig anonymisiertes System ermöglicht die Installation im Internet, wenn die Anonymisierung der personenbezogenen Daten bereits im Browser des Nutzers erfolgt.

#### 7.4.1.4 *Statistikfunktionen und Datenexport zur Auswertung*

Da das System vor allem in forschungsorientierten Laboren eingesetzt werden wird, ist es notwendig, dass alle erhobenen Daten zur späteren wissenschaftlichen Auswertung exportiert werden können. Die Auswertung der Daten erfolgt in Regensburg und Mainz hauptsächlich mit den Produkten SPSS und Sigmaplott, daher ist ein für diese Produkte geeignetes Format zu wählen.

#### 7.4.1.5 *Befundungsunterstützung*

Im Unterschied beispielsweise zu Werten eines einfachen Blutbildes bedarf es für die Interpretation von Wirkstoffkonzentrationen bzw. deren Abweichungen vom erwarteten Wert spezieller Fachkenntnisse. Deshalb wird in Regensburg und Mainz dem Arzt jeweils eine übersichtliche Darstellung des Wertes und der Interpretation geliefert, sowie ein individuell erstellter textueller Befund. Das zu entwickelnde System sollte den Labormediziner bei der Erstellung unterstützen, indem es den berechneten Erwartungswertebereich aus dem pharmakokinetischen Modell und den therapeutischen Referenzbereich aus dem Concensus einblendet und eine Bewertung des tatsächlich gemessenen Wertes in Relation zu den beiden Bereichen (Neun-Felder-Tafel, siehe Kapitel 2.3.4) durchführt. Liegt der Wert in Feld B2 der Neun-Felder-Tafel, kann der Befund vollautomatisch erzeugt werden. Liegt er in anderen Feldern, soll der Befunder bei der manuellen Erstellung unterstützt werden, indem ihm pharmakokinetisch bedingte Wechselwirkungen mit der Kom Medikation des Patienten oder der Verdacht auf einen schnellen oder langsamen Metabolisierer angezeigt werden. Anschließend soll der Befund als PDF-Datei erzeugt werden, damit er an den anfordernden Arzt versandt werden kann.

### 7.4.2 Technische Umsetzung

Auf Basis dieser Anforderungen wurde ein funktionsfähiger Prototyp entwickelt, der anschließend im Verfahren des „Evolutionären Prototyping“ (siehe Kapitel 6.1) über drei Jahre weiterentwickelt wurde. Für die Wahl des Vorgehensmodells waren insbesondere die folgenden Gründe ausschlaggebend:

- Nicht alle Anforderungen, die die Software einmal erfüllen soll, waren zum Projektbeginn bekannt.

- Die Arbeitsweise im Labor – und damit die Anforderungen an die Software – würde sich im Laufe der Projektlaufzeit ändern, da beispielsweise neue Methoden der Konzentrationsbestimmung und -interpretation eingesetzt werden würden.
- Der Umfang und die Qualität der erhobenen Daten sowie die wissenschaftliche Aus- und Verwertung derselben kann sich während der Projektlaufzeit ändern.

### 7.4.3 Auftragserfassung

Die Auftragserfassung erfolgt mit einem so genannten Anforderungsbogen. Dieser wurde als Webformular dem bisher genutzten papierbasierten Formular nachempfunden. Das papierbasierte Formular wurde von Prof. Dr. Hiemke in Mainz entwickelt und wird in verschiedenen TDM-Laboren in Deutschland in ähnlicher Form eingesetzt.

The screenshot shows the 'Anforderungsbogen - Konzentrati...' web form. The main content area is titled 'Konzentrationsbestimmung von Psychopharmaka'. It features a navigation bar with 'Anforderungsbogen', 'Proben', 'Befunde', 'Statistik', 'Verwaltung', 'Suche', and 'Altdatenerfassung'. Below this is a dropdown menu for 'Einsender' with the instruction 'Bitte treffen Sie eine Auswahl.'. The 'Personendaten' section contains fields for 'NACHname: \*', 'Geburtsdatum: \*', 'Größe: \*' (with 'cm' unit), 'Abnahmedatum: \*' (with '(tt.mm.iiiii)' format), 'ICD-10 Diagnosen: \*', 'Ihre Barcode-/Fallnr.:', 'VORname: \*', 'Geschlecht: \*' (with radio buttons for 'm' and 'w'), 'Gewicht: \*' (with 'kg' unit), 'Abnahmezeit: \*' (with '(ss.mi)' format), 'Diagnose:', and 'Auftragsnummer:'. The 'Zu bestimmende Medikamente\*' section is a grid of checkboxes for various psychotropic drugs, including Alprazolam, Amisulprid, Amitriptylin+Metaboliten, etc. The 'Grund der Anforderung\*' section includes checkboxes for 'Ersteinstellung', 'Umstellen der Medikation', 'Verlaufskontrolle', 'Konzentration im therapeutischen Bereich?', 'Verhältnis von Konzentration zu eingesetzter Dosis?', 'Compliance - Kontrolle', 'Arzneimittelinteraktion', 'unerwünschte Arzneimittelwirkung - siehe unten', 'Metabolisierungsstatus des Patienten', and 'keine Angabe'.

Abb. 54 Anforderungsbogen

Der Anforderungsbogen kann entweder direkt online vom Einsender ausgefüllt werden oder er wird im Labor mit Daten aus einem per Post eingegangenen Papierbogen gefüllt. Mit Hilfe des Anforderungsbogens werden die folgenden Informationen erfasst:

- Einsender
  - Personenbezogene Daten des Patienten
  - Nachname, Vorname, Geburtsdatum und Geschlecht (wird vor dem Absenden anonymisiert)
  - Größe und Gewicht
  - Blutabnahmedatum und -uhrzeit
  - Diagnose (Freitext und ICD-10)
  - Barcode-/Fallnummer, Auftragsnummer
- Zu bestimmende(s) Medikament(e)
- Grund der Anforderung
- Gesamtmedikation am Vortag der Blutabnahme
  - Wirkstoff- oder Handelsnamen
  - Dosis (morgens, mittags, abends, nachts)
  - Letzte Änderung des Therapieregimes
  - Depot- oder Bedarfsmedikation
  - Kommentar
- Krankheitszustand des Patienten (CGI-I/CGI-S)
- Raucherstatus (Anzahl Zigaretten)
- Coffeinstatus
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Nach Eingabe dieser Daten wird das Formular abgesendet. Bevor die Daten zum Server, auf welchem die Verarbeitung stattfindet, übertragen werden, wird clientseitig eine Anonymisierung von Name, Vorname, Geburtsdatum und Geschlecht durchgeführt. Mittels einer Javascript-basierten SHA-512-Verschlüsselung wird aus diesen Daten ein Hashwert erzeugt, welcher dann übertragen wird. Eine Entschlüsselung ist nicht mehr möglich. Der Hashwert ist jedoch insofern eindeutig, als dass bei gleichen Eingangsdaten ein gleicher Hashwert erzeugt wird. Dadurch kann bei der späteren Auswertung festgestellt werden, dass verschiedene Proben vom selben Patienten stammen. Auch die Erzeugung einer Verlaufsgrafik der gemessenen Werte ist dadurch möglich.

#### 7.4.4 Laborworkflowmanagement

Der in Kapitel 5.1 beschriebene Arbeitsablauf im Labor soll durch die Software optimal abgebildet und unterstützt werden.

Dazu wurde eine Probenübersicht geschaffen, welche sich in vier ähnlich strukturierte Bereiche gliedert:

- Ausstehende Proben
- Eingegangene Proben
- Zu überarbeitende Proben
- Proben zur Befundung

Der Arbeitsablauf im Labor beginnt mit der im vorherigen Kapitel beschriebenen Anforderung einer Konzentrationsbestimmung mit Hilfe des Anforderungsbogens. Mit dem Absenden des Bogens wird ein Eintrag unter „Ausstehende Proben“ erzeugt.

Wenn der Eingang der Probe im Labor erfolgt ist, wird dies mit dem Eingangsdatum im System erfasst. Der Eintrag wandert in den Bereich „Eingegangene Proben“. Alle eingegangenen Proben werden nun zeitnah im Labor gemessen, d.h. es werden die Wirkstoffspiegel der im Anforderungsbogen angewählten Medikamente bestimmt. Diese Wirkstoffspiegel werden in ein Formular eingetragen und anschließend wird jeder einzelne Spiegel durch die MTA zur Befundung freigegeben. Dabei können Kommentare an den Befunder oder den Einsender der Probe angegeben werden. Mit der Freigabe wird der Eintrag aus „Eingegangene Proben“ in den Bereich „Proben zur Befundung“ verschoben (siehe Abbildung 55). Eine Probe kann verschiedene Wirkstoffe enthalten, die gemessen werden sollen. Die Messung kann zeitversetzt erfolgen, wenn die Auslastung der HPLC-Maschinen dies erfordert. Die Wirkstoffe werden in der Übersicht in einer Spalte aufgeführt und farblich je nach Zustand markiert.

Für jeden gemessenen Wirkstoff in der Probe wird ein separater Befund erstellt. Dabei sind die bereits zur Befundung freigegebenen Wirkstoffe in der Übersicht blau markiert, die gerade in Befundung befindlichen Wirkstoffe sind rot markiert. Die fertig befundeten Wirkstoffe sind grün markiert. Proben, die bereits fertig befundet sind, können nicht mehr gelöscht werden.

| Eingangsdatum                                      | Probe | Wirkstoff(e)  | Einsender  |  |
|--|-------|---|--|--|
| 04.05.2008   | 21044 | Bupropion   | Bezirksklinikum Regensburg > Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum > Station 23b | <a href="#">bearbeiten</a> <a href="#">löschen</a> |
| <b>Zu Überarbeitende Proben</b><br>Keine Einträge. |       |   |  |  |
| <b>Proben zur Befundung</b>                        |       |   |  |  |
| 10.11.2009   | 27277 | Amitriptylin-Oxid+Met.<br>Citalopram<br>Mirtazapin<br>Quetiapin | Lech-Mangfall-Kliniken gGmbH am Klinikum Landsberg am Lech > Station 4A  | <a href="#">ansuchen</a> <a href="#">löschen</a>   |
| 10.11.2009   | 27275 | Citalopram  | Bezirksklinikum Regensburg > Station 51 I  | <a href="#">ansuchen</a> <a href="#">löschen</a>   |
| 10.11.2009   | 27271 | Amisulprid<br>Aripiprazol<br>Olanzapin<br>Isospondon+Met.       | Bezirksklinikum Regensburg > PIA   | <a href="#">ansuchen</a>                           |
| 10.11.2009   | 27270 | Amitriptylin+Met.   | Bezirksklinikum Regensburg > Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum > Station 1b  | <a href="#">ansuchen</a> <a href="#">löschen</a>   |
| 10.11.2009   | 27265 | Amitriptylin+Met.   | Bezirksklinikum Regensburg > Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum > Station 11b | <a href="#">ansuchen</a> <a href="#">löschen</a>   |
| 09.11.2009   | 27258 | Aripiprazol<br>Lamotrigin<br>Quetiapin<br>Trimipramin           | Bezirksklinikum Regensburg > Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum > Station 23b | <a href="#">ansuchen</a>                           |
| 09.11.2009   | 27257 | Amitriptylin+Met.<br>Venlafaxin+Met.                            | Bezirksklinikum Regensburg > PIA   | <a href="#">ansuchen</a> <a href="#">löschen</a>   |
| 09.11.2009   | 27253 | Amitriptylin+Met.   | Bezirksklinikum Regensburg > Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum > Station 11b | <a href="#">ansuchen</a> <a href="#">löschen</a>   |
| 06.11.2009   | 27240 | Clomipramin+Met.  | Bezirksklinikum Regensburg > Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum > Station 20a | <a href="#">ansuchen</a> <a href="#">löschen</a>   |
| 06.11.2009   | 27230 | Amitriptylin+Met.   | Bezirksklinikum Regensburg > Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum > Station 1a  | <a href="#">ansuchen</a>                           |

Legende  
■ zur Befundung freigegeben ■ wird befundet ■ fertig befundet ■ Altdatenerfassung

Abb. 55 Probenübersicht

In der Befundübersicht werden die einzelnen Befunde zu einer Probe aufgelistet. Der Befunder wählt einen vorerzeugten Befund aus und springt damit in die Befundungsansicht. Damit wird der Befund gesperrt, so dass keine Konflikte bei der Bearbeitung entstehen können. Der Befunder hat verschiedene Möglichkeiten, die Befundungsansicht wieder zu verlassen:

- „speichern und zum Versand freigeben“  
Diese Option wählt der Befunder, wenn der fertige Befund zum Versand freigegeben werden soll. Der Befund kann nun in der Befundübersicht in ein PDF gewandelt und an den Einsender der Probe versendet werden.
- „zwischen speichern“  
Der Befund bleibt weiterhin gesperrt, so dass nur der Befunder wieder darauf zugreifen kann, um ihn später fertig zu stellen.
- „zwischen speichern und für andere Befunder freigeben“  
Der Befunder kann den Befund mit dieser Option speichern und für andere Befunder freigeben, so dass ein weiterer Befunder diesen überarbeiten kann.

- „für andere Befunder freigeben (Änderungen nicht speichern)“  
Der Befund wird für andere Befunder freigegeben, Änderungen des bisherigen Befunders werden jedoch nicht gespeichert.
- „zurück zum Labor (Konzentration neu bestimmen)“  
Diese Option kann gewählt werden, wenn der Befunder es für notwendig hält, dass die Messung wiederholt wird, beispielsweise weil ihm der Wert nicht plausibel erscheint.

Bevor der Befund als versandbereit gespeichert und freigegeben wird, kann er beliebig oft zwischengespeichert werden. Sobald er als versandbereit gekennzeichnet wurde, wandert er in der Befundübersicht zu den abgeschlossenen Befunden. Dort kann er von der MTA, welche den Versand übernimmt, nochmals abschließend kontrolliert werden und bei Bedarf nochmals zur Korrektur an den Befunder zurück verwiesen werden. Im Normalfall werden die fertigen Befunde jedoch in ein PDF konvertiert und versendet. Die Erzeugung von PDFs erfolgt in *KONBEST* mit Hilfe der freien TCPDF-Bibliothek (Tecnick.com s.r.l. 2011). Die PDFs enthalten keine personenbezogenen Daten und werden per FAX, Post oder E-Mail versendet.

#### **7.4.5 Qualitätsmanagement**

Am 01.04.2008 ist die aktuelle Fassung der „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen“ (RiliBÄK 2008) mit einer Übergangsfrist von zwei Jahren in Kraft getreten. Eine ergänzte und überarbeitete Fassung der RiliBÄK 2008 wurde am 01.07.2011 veröffentlicht (Bundesärztekammer 2011).

Die Richtlinie dient vor allem der Qualitätssicherung der Arbeitsweisen in einem medizinischen Labor. Sie fordert unter anderem die Erstellung eines Qualitätshandbuchs und einer ordnungsgemäßen Dokumentation der Labor-tätigkeiten. Sie definiert aber auch ganz konkret, wie und wann Kontrollprobenmessungen bei quantitativen Messungen von Patientenproben zu erfolgen haben. Die Kontrollprobenmessungen erfolgen mit Probenmaterial, welches definierte Mengen der Substanzen enthält, die normalerweise in Patientenproben in unbekannter Konzentration enthalten sind. Sie werden an jedem Tag, an dem Patientenproben gemessen werden, diesen bei der Messung vorangestellt. Anhand der Ergebnisse der Kontrollprobenmessungen kann sichergestellt werden, dass die Bestimmungsmethode auf der jeweiligen Maschine korrekt funktioniert. Dies wird anschließend dokumentiert.

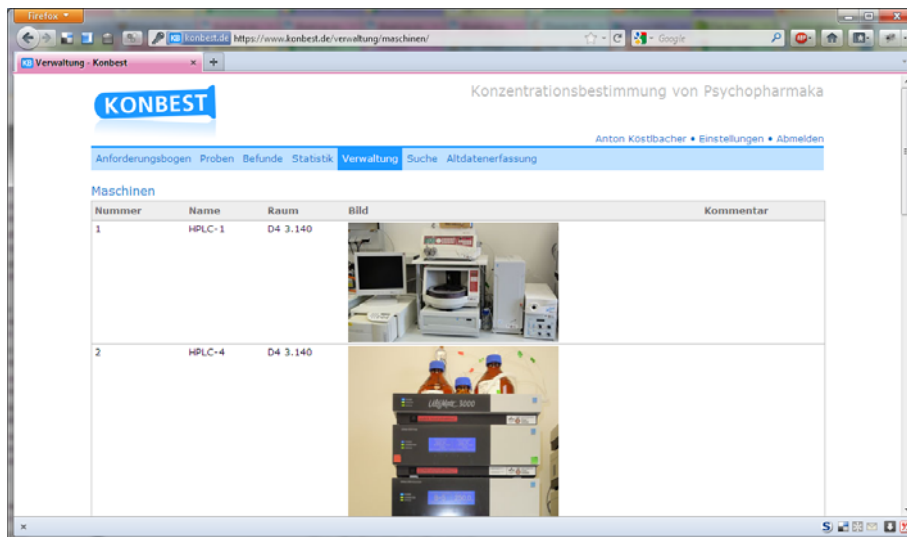


Abb. 56 Maschinenverwaltung in KONBEST

Erst danach wird die Messmethode für den jeweiligen Tag freigegeben. KONBEST bietet die Möglichkeit, alle erhobenen Kontrollprobenmessungen zu erfassen und wie in RiliBÄK 2008 vorgesehen auszuwerten.

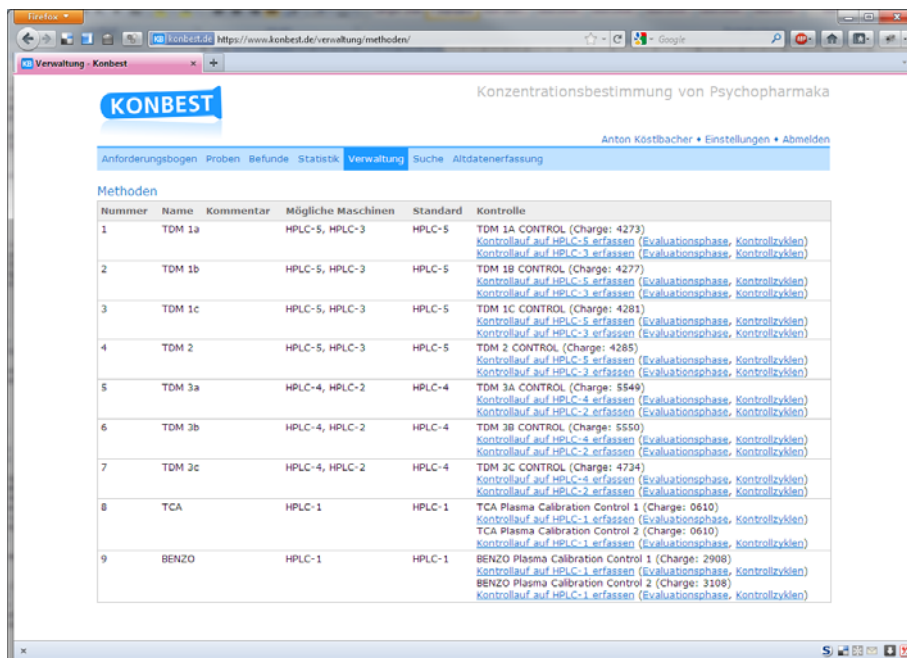


Abb. 57 Methodenverwaltung

Es sind alle Methoden, Maschinen und Kontrollprobenchargen mit den zugehörigen Daten in der Software erfasst. Für jeden Wirkstoff, welcher im Labor bestimmt werden kann, ist gespeichert, mit welcher Methode und auf welcher Maschine er bestimmt werden kann. Für jede Bestimmungsmethode wiederum ist erfasst, welche Kontrollproben verwendet werden.

Die RiliBÄK 2008 sieht vor, dass die Abweichung von einem Zielwert, welcher tatsächlich in der Probe enthalten ist, eine bestimmte Höhe nicht überschreiten darf. Für viele Stoffe ist diese Abweichung im Anhang der Richtlinie vorgegeben. Sofern der Stoff nicht im Anhang verzeichnet ist, gilt zunächst für eine Ermittlungsperiode, die minimal 15 Kontrollprobeneinzelmessungen und maximal drei Monate umfassen darf, ein Bereich, den der Hersteller der Kontrollproben jeweils vorgibt. Anschließend werden aus den Kontrollprobeneinzelmessungen dieser Evaluationsphase laborinterne Fehlergrenzen berechnet. Diese Berechnung führt *KONBEST* automatisch durch. Die Formel zur Berechnung der maximal zulässigen Abweichung lautet nach RiliBÄK 2008 wie folgt:

$$\Delta_{max} = \sqrt{k^2 * s_{ep}^2 + \delta_{ep}^2}$$

dabei ist  $k = 3$  („Erweiterungsfaktor für die Berechnung der laborinternen Fehlergrenze“),  $s_{ep}$  („empirische Standardabweichung der zur Berechnung herangezogenen Kontrollprobenmessungen in der Ermittlungsperiode“),  $\delta_{ep}$  („systematische Messabweichung der zur Berechnung herangezogenen Kontrollprobenmessungen in der Ermittlungsperiode“).

In Abbildung 58 ist diese Berechnung für fiktive Beispielwerte des Wirkstoffs Perazin zu sehen. Oben sind die einzelnen Konzentrationen in einem Zeit-/Konzentrationsdiagramm abgetragen. Zusätzlich sind die Herstellergrenzen (schwarze Linien) für die Messabweichung und die berechneten laborinternen Fehlergrenzen (orange Linien) eingezeichnet. Unter der grafischen Darstellung sind eine tabellarische Ansicht der Einzelwerte und die durch die RiliBÄK 2008 geforderten, daraus berechneten statistischen Kennzahlen zu sehen (cf. Macdonald 2007).

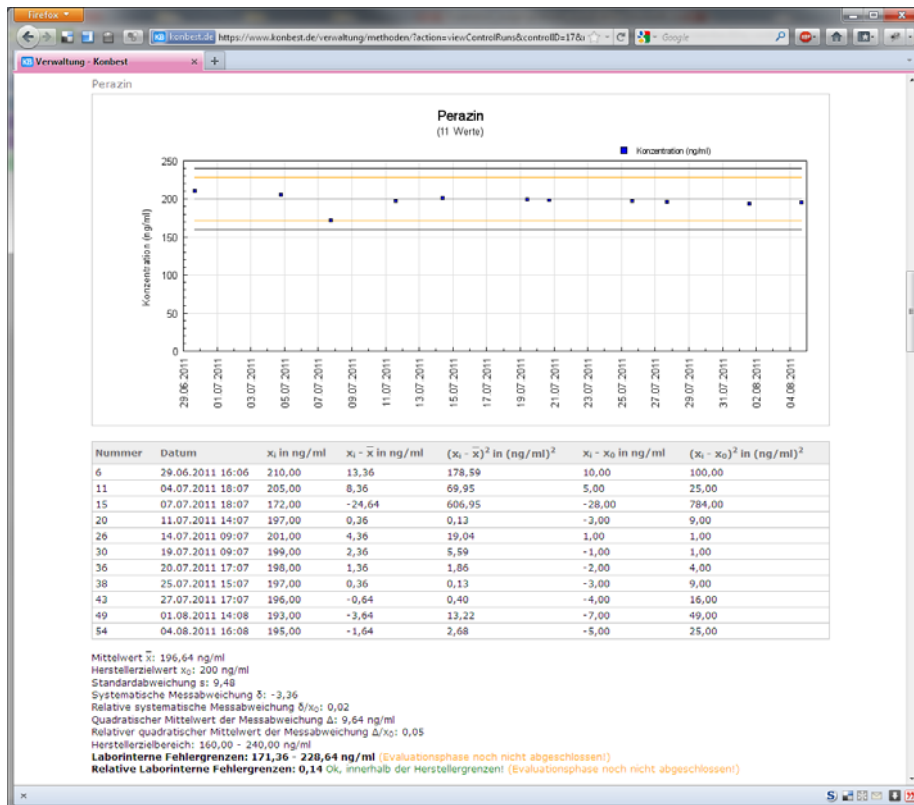


Abb. 58 Automatische Berechnung der laborinternen Fehlergrenzen anhand der Kontrollprobeneinzelmessungen; hier am Beispiel des Neuroleptikums Perazin

## 7.4.6 Befundung

Die Befundung des gemessenen Wertes findet wie in Kapitel 5.2 beschrieben, zunächst mit Hilfe des therapeutischen und des dosisbezogenen Referenzbereichs statt. Dem Befunder stehen alle Daten aus dem Anforderungsbogen (wie aufgetretene Nebenwirkungen, Raucher- und Coffeinkonsumenstatus), die Altbefunde und die Stoffwechselwegetabelle der Gesamtmedikation des Patienten, sowie eventuell gespeicherte Altbefunde zur Verfügung. Wesentlich für die Befundung ist auch der vom Einsender angegebene Grund für die Anforderung einer Konzentrationsbestimmung. Dieser Grund repräsentiert das Informationsbedürfnis des behandelnden Arztes. Folgende Optionen stehen dem Arzt bei der Erstellung der Anforderung zur Verfügung:

- Ersteinstellung
- Umstellen der Medikation
- Verlaufskontrolle
- Konzentration im therapeutischen Bereich?
- Verhältnis von Konzentration zu eingesetzter Dosis?
- Compliance-Kontrolle
- Arzneimittelinteraktion
- unerwünschte Arzneimittelwirkung
- Metabolisierungsstatus des Patienten
- keine Angabe

Der Labormediziner hat die Aufgabe, das Informationsbedürfnis des behandelnden Arztes durch den erstellten Befund zu befriedigen.

In Abbildung 59 ist ein Beispiel der Befundungsansicht anhand eines gemessenen Wertes des Wirkstoffs Clozapin zu sehen. Als Grund der Anforderung ist „Konzentration im therapeutischen Bereich?“ angewählt. Der Arzt möchte also wissen, ob der gemessene Wert sich im therapeutischen Fenster befindet. Zur Einordnung des gemessenen Wertes dient die in Kapitel 2.3.4 beschriebene Neun-Felder-Tafel, welche von *KONBEST* für den gemessenen Wirkstoff automatisch erzeugt wird.

| Zu bestimmendes Medikament  |   | Grund der Anforderung   |   |           |   |   |  |
|---|---|---|---|-----------|---|---|--|
| <b>Wirkstoff</b><br>Clozapin  | <b>Bestimmte Konzentration</b><br>447 ng/ml | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Konzentration im therapeutischen Bereich?</li> </ul> |   |           |   |   |  |
| <b>Gesamtmedikation am Vortag der Abnahme</b>   |   |   |   |           |   |   |  |
| Präparat/Wirkstoff  | Dosis (mg)                                  |   |   |           |   | Seit wann oder letzte Dosisänderung?<br>Wann 1. Depotinjektion? |  |
|   | morgens                                     | mittags   | abends  | nachts    | Depot   |   |  |
| <input type="checkbox"/> Leponex  | 100   | 100   | 100   | 125       |   |   |  |
| <input type="checkbox"/> Diazepam   | 1   | 1   |   |           |   |   |  |
| <b>Sonstiges</b>  |   |   |   |           |   |   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient ist <b>mäßig krank</b> und blieb in den letzten Tagen <b>gleich</b></li> <li>• Patient ist <b>Nichtraucher</b></li> <li>• Patient konsumiert <b>Koffein</b></li> <li>• Es sind <b>unerwünschte</b> Arzneimittelwirkungen aufgetreten: <b>vermehrter Speichelfluß, Verstopfung</b></li> </ul> |   |   |   |           |   |   |  |
| <b>Andere Befunde des Patienten (graphische Ansicht)</b>  |   |   |   |           |   |   |  |
| Bestimmungsdatum  | Befund                                      | Probe   | Wirkstoff   | Wert      | Einsender   |   |  |
| 14.12.2006  | 544   | 1461  | Clozapin  | 451 ng/ml | Bezirksklinikum Regensburg > Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum > Station 26a <a href="#">Befund</a> |   |  |
| Vor-, Nachname, Geburtsjahr und Geschlecht stimmen überein  |   |   | Vor-, Nachname, Geburtsdatum und Geschlecht stimmen überein |           |   |   |  |

Abb. 59 Informationen über den Patienten

Abbildung 60 zeigt den automatisch erzeugten Befund, der den berechneten dosisbezogenen Referenzbereich für die verabreichte Dosis, den für die-

sen Wirkstoff gespeicherten therapeutischen Referenzbereich und die daraus erstellte Neun-Felder-Tafel zeigt. Die möglichen Erklärungen aus der Literatur für das Feld in dem der Wert zu liegen kommt, sind ebenfalls aufgeführt. Unterhalb der Neun-Felder-Tafel findet sich die Stoffwechselwegetabelle für die in diesem Beispiel recht überschaubare Gesamtmedikation. Einbezogen werden hier bei entsprechender Angabe im Anforderungsbogen auch die Genussmittel Koffein und Tabak, da auch sie für den Metabolismus relevant sein können.

In diesem Fall liegt der Wert sowohl im therapeutischen als auch im dosisbezogenen Bereich. Die Frage des Einsenders ist also positiv zu beantworten.

Automatisch erzeugter Befund

Konzentration Clozapin 447 ng/ml      Dosisbezogener Referenzbereich 203-571 ng/ml bei 425 mg Clozapin.      Therapeutischer Referenzbereich 350 - 600 ng/ml

9-Felder-Tafel

|                                |            |  |         |         |
|--------------------------------|------------|--|---------|---------|
|                                |            | <b>Therapeutischer Referenzbereich</b> |         |         |
|                                |            | zu niedrig                             | passend | zu hoch |
| Dosisbezogener Referenzbereich | zu niedrig |  |         |         |
|                                | passend    |  | X       |         |
|                                | zu hoch    |  |         |         |

Mögliche Erklärungen

- Arzneimittelinteraktion nicht beobachtet
- keine Induktion/Inhibition metabolisierender Enzyme
- extensive matabolizer (EM)
- Compliance gesichert

Abbauwege

| Wirkstoff | Niere | CYP |     |     |     |     |      |     |     | UGT     |     | Pgp | pNAT |   |
|-----------|-------|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|---------|-----|-----|------|---|
|           |       | 1A2 | 2A6 | 2B6 | 2C8 | 2C9 | 2C19 | 2D6 | 2E1 | 3A4/5/6 | 1A4 |     |      |   |
| Clozapin  |       | X   | X   |     | X H | X H | X    | X H |     | X H     |     |     |      |   |
| Diazepam  |       | X   |     | X   | X   | X   | X H  |     |     | X H     |     |     |      |   |
| Koffein   |       | X H |     |     | X   | X   |      | X   | X   | X       |     |     |      | X |

X: Stoffwechselweg, H: Hemmung, I: Induktion

Ausführlicher Kommentar

Bei einer Tagesdosis von 425 mg Clozapin würden wir eine Wirkstoffkonzentration zwischen 203 und 571 ng/ml erwarten. Clozapin hat mit Diazepam und Koffein gemeinsame Stoffwechselwege (CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5/6), die durch Diazepam und Koffein gehemmt werden.

Da die Konzentration im therapeutischen Bereich liegt, der Patient mäßig krank ist, sein Zustand unter der angegebenen Medikation gleich blieb und der Patient bereits UAW zeigt, ...

sehe ich keinen labormedizinischen Grund, derzeit an der Medikation etwas zu ändern.

kann aus labormedizinischer Sicht die Dosis noch etwas gesteigert werden, muss aber nicht. Der Patient baut dosisentsprechende Wirkstoffkonzentrationen auf.

besteht aus labormedizinischer Sicht im Prinzip die Möglichkeit, die Dosierung noch etwas zu steigern. Der Patient baut dosisentsprechende Wirkstoffkonzentrationen auf.

muß labormedizinisch die Dosis noch nicht zwingend gesenkt werden, möglicherweise benötigt er diese Wirkstoffkonzentration. Der Patient baut dosisentsprechende Wirkstoffkonzentrationen auf.

kann aus labormedizinischer Sicht nicht empfohlen werden, die Dosierung noch weiter zu steigern.

sollte aus labormedizinischer Sicht klinisch erwogen werden, die Dosis zu senken. Der Patient baut dosisentsprechende Wirkstoffkonzentrationen auf.

Achtung: Alle Angaben ohne Gewähr, unbedingt kontrollieren!

Abb. 60 Automatisch erzeugter Befund

Abschließend folgt der ausformulierte Kommentar, welcher aus den darüber dargestellten Daten automatisch erstellt wird und immer gleich strukturiert ist. Der Labormediziner hat dann die Wahl, dem Arzt eine von fünf

Empfehlungen zu geben. Alle Textbausteine sind durch das Labor selbst definierbar. Nachdem eine Wahl getroffen wurde, kann der Button „übernehmen“ gedrückt werden. Dieser kopiert den kompletten Text in ein Textfeld zur weiteren manuellen Bearbeitung und übernimmt auch die Belegung der Neun-Felder-Tafel in den endgültigen Befund.

Nach dem Klick auf „Übernehmen“ stellt sich der endgültige Befund unterhalb des automatischen Befundes so dar, wie in Abbildung 61 zu sehen. Der Befunder kann nun sämtliche Daten manuell anpassen und den textuellen Kommentar ändern und ergänzen. Abschließend kann der Befund gespeichert und zum Versand freigegeben werden. Die automatische Erzeugung nimmt dem Befunder also das Berechnen des dosisbezogenen Bereichs, das Nachschlagen des therapeutischen Bereichs, der Stoffwechselwege und das Formulieren des standardisierten Textes ab. Die Interpretation, also die Beantwortung der konkreten Frage des Einsenders und die Auswahl der Handlungsempfehlung müssen manuell getätigt werden, ebenso wie die Auswahl einer Erklärung für eine etwaige Abweichung von den Referenzbereichen. Dies ist beabsichtigt, da eine einfache regelbasierte Ableitung meist nicht möglich und auch nicht gewünscht ist. Die Verantwortung für den Befund trägt immer der Labormediziner und nie die Laborsoftware. Es wurde dennoch der Versuch unternommen mit Hilfe des Bayestheorems auf Basis der Komedikation des Patienten und der Lage des gemessenen Wertes innerhalb der Referenzbereiche eine automatische Ermittlung der Erklärung für die Abweichung durchzuführen. Es konnten damit erste viel versprechende Erfahrungen gesammelt werden, die Funktion wurde aber auf Wunsch des Labors wieder deaktiviert. Die Angabe von Wahrscheinlichkeiten bei den möglichen Erklärungen für eine Abweichung von den Referenzbereichen erhöht das Risiko, dass durch den Labormediziner die anderen als unwahrscheinlich deklarierten Erklärungen nicht mehr hinreichend geprüft werden, sondern einfach die wahrscheinlichste Erklärung gewählt wird.

Nach der Konvertierung in das PDF-Format ist der nachfolgend in Abbildung 62 zu sehende fertige Befund bereit zum Versand. Da in diesem fiktiven Beispiel der gemessene Wert innerhalb beider Referenzbereiche liegt, gibt es keine „Erklärung für die Abweichung“. Wie in Abbildung 61 zu sehen, kann diese vom Befunder ausgewählt werden und erscheint im PDF-Befund rechts neben der Neun-Felder-Tafel.

**Befund**

**Endbefund - Clozapin**

| Datum der Konzentrationsbestimmung | Wert (ng/ml) | Therapeutischer Referenzbereich |
|------------------------------------|--------------|---------------------------------|
| 11.08.2006                         | 447 ng/ml    | 350 - 600 ng/ml                 |

Konzentration für die angegebene Dosis  
 zu hoch  passend  zu niedrig  nicht befundbar

Konzentration im Bezug zum therapeutischen Bereich  
 zu hoch  passend  zu niedrig  nicht befundbar

Erklärung für die Abweichung

|   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Verdacht auf Complianceprobleme                  | <input type="checkbox"/> erhöhte Konzentration durch Coffein   |
| <input type="checkbox"/> Verdacht auf Arzneimittelinteraktion             | <input type="checkbox"/> Verdacht auf schnellen Metabolisierer |
| <input type="checkbox"/> niedrige Konzentration durch Rauchen             | <input type="checkbox"/> Leberinsuffizienz                     |
| <input type="checkbox"/> Verdacht auf langsamen Metabolisierer            | <input type="checkbox"/> Niereninsuffizienz                    |
| <input type="checkbox"/> pharmakokinetisches Gleichgewicht nicht erreicht |  |

Anmerkungen des Labors  
**Anmerkungen, die im PDF-Befund erscheinen:**  
 Keine Anmerkung.  
**Anmerkungen für den Befunder:**  
 Keine Anmerkung.

Kommentare  
 Bei einer Tagesdosis von 425 mg Clozapin würden wir eine Wirkstoffkonzentration zwischen 203 und 571 ng/ml erwarten. Clozapin hat mit Diazepam und Koffein gemeinsame Stoffwechselwege (CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5/6), die durch Diazepam und Koffein gehemmt werden. Da die Konzentration im therapeutischen Bereich liegt, der Patient mäßig krank ist, sein Zustand unter der angegebenen Medikation gleich blieb und der Patient bereits UAW zeigt, sehe ich keinen labormedizinischen Grund, derzeit an der Medikation etwas zu ändern.

Befund...  
 speichern und zum Versand freigeben  
 zwischenspeichern  
 zwischenspeichern und für andere Befunder freigeben  
 für andere Befunder freigeben (Änderungen nicht speichern)  
 zurück zum Labor (Konzentration neu bestimmen)

Abb. 61 Endgültiger Befund

**Laborbefund - Clozapin - Probe Nr.: 6969 - Adobe Reader**

**Laborbefund - Clozapin** **Probe Nr.: 6969**

Name:  Ihre Fall-/Barcodenr.: 33652024

Auftragsnr.:

Kunde: Bezirksklinikum Regensburg > Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum > Station 16b

Telefon: 0941 / 941-2370 Fax: 0941 / 941-2375

| Abnahme        | Eingang        | Bestimmung     | Befundung      | Ausgang        |
|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Mi, 09.08.2006 | Do, 10.08.2006 | Fr, 11.08.2006 | Sa, 19.03.2011 | Sa, 19.03.2011 |

**Wert: 447 ng/ml**

Dosisbezogener Referenzbereich für eine Tagesdosis von 425 mg: 203-571 ng/ml  
 Therapeutischer Referenzbereich: 350-600 ng/ml

| Dosisbezogener Referenzbereich | Therapeutischer Referenzbereich |         |         |
|--------------------------------|---------------------------------|---------|---------|
|                                | zu niedrig                      | passend | zu hoch |
|                                | zu niedrig                      |         |         |
|                                | passend                         | X       |         |
|                                | zu hoch                         |         |         |

**Stoffwechselwege der Medikation des Patienten**

| Wirkstoff | Niere | CYP 1A2 | CYP 2A6 | CYP 2B6 | CYP 2C8 | CYP 2C9 | CYP 2C19 | CYP 2D6 | CYP 2E1 | CYP 3A4/5/6 | UGT 1A4 | Pgp | pNAT |
|-----------|-------|---------|---------|---------|---------|---------|----------|---------|---------|-------------|---------|-----|------|
| Clozapin  |       | X       | X       |         | X       | X       | X        | X       |         | X           |         |     |      |
| Diazepam  |       | X       |         | X       | X       | X       | X        |         |         | X           |         |     |      |
| Koffein   |       | X       | H       |         | X       | X       |          | X       | X       | X           |         |     | X    |

X: Substrat, H: Hemmung, I: Induktion

**Klinisch-Pharmakologischer Befund**

Bei einer Tagesdosis von 425 mg Clozapin würden wir eine Wirkstoffkonzentration zwischen 203 und 571 ng/ml erwarten. Clozapin hat mit Diazepam und Koffein gemeinsame Stoffwechselwege (CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5/6), die durch Diazepam und Koffein gehemmt werden. Da die Konzentration im therapeutischen Bereich liegt, der Patient mäßig krank ist, sein Zustand unter der angegebenen Medikation gleich blieb und der Patient bereits UAW zeigt, sehe ich keinen labormedizinischen Grund, derzeit an der Medikation etwas zu ändern.

Abb. 62 PDF-Befund

Alle Befunde werden sowohl mit ihren Einzelwerten als auch als PDF/A-Dokument gespeichert. PDF/A ist ein Standard zur Langzeitarchivierung. Die Einzelwerte werden zur späteren statistischen Auswertung in einer relationalen Datenbank gespeichert (cf. International Organization for Standardization 2005, 2011; Drümmer et al. 2007).

### 7.4.7 Auswertemöglichkeiten, Informationsaufbereitung, Visualisierung

Einer der wichtigsten Bestandteile für ein Laborinformationssystem, das in einem forschungsorientierten Labor eingesetzt werden soll, ist eine umfassende Auswertungsmöglichkeit der erfassten Daten. Anforderung war an dieser Stelle zum einen die Möglichkeit, sich schnell durch Aggregation und Visualisierung einen Überblick über den gesamten oder einen eingeschränkten Datenbestand verschaffen zu können, und zum zweiten die Möglichkeit vollständige Befunddatensätze zur weiteren Auswertung in SPSS/SigmaPlot exportieren zu können. Auch Längsschnittstudien anhand eines Patienten sollten möglich sein.

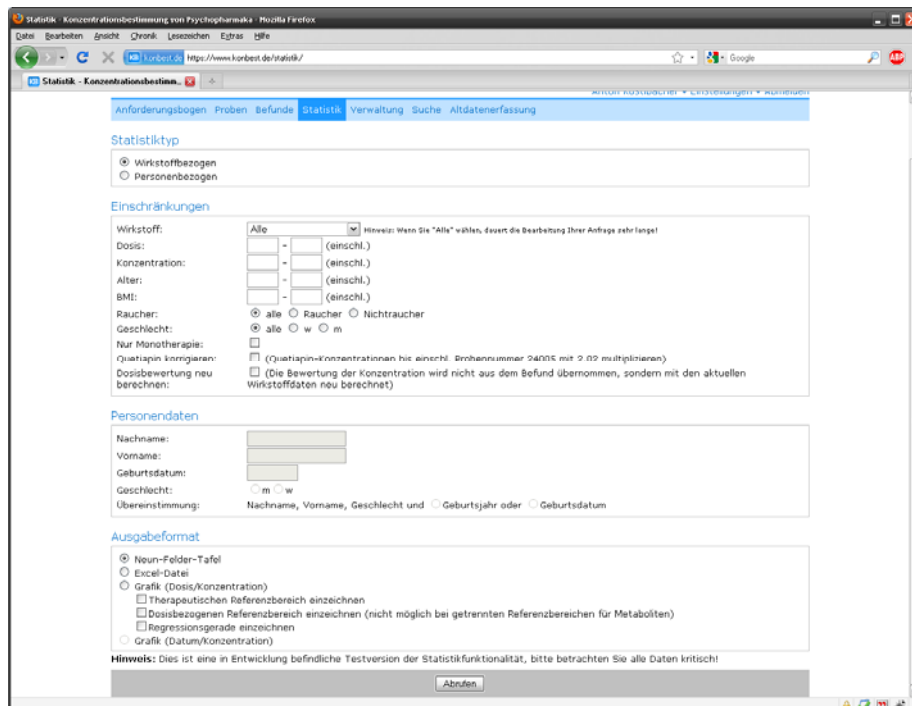


Abb. 63 Oberfläche zur Abfrage der gespeicherten Daten

Die dazu geschaffene Statistik-Funktionalität bietet deshalb eine Abfragemöglichkeit der Daten der gespeicherten Befunde nach folgenden Kriterien:

- Statistiktyp:
  - Wirkstoff- oder personenbezogen, d.h. alle Befunde, in welchen ein gegebener Wirkstoff analysiert wurde oder alle Befunde einer Person
  - Einschränkungen auf bestimmte Werte(-bereiche):
  - Wirkstoff: Befunde aller Wirkstoffe oder einen bestimmten Wirkstoff ausgeben
  - Dosis: Befunde, bei welchen die Wirkstoffdosis in der angegebenen Gesamtmedikation des Patienten in einem bestimmten Bereich liegt
  - Konzentration: Befunde, bei welchen die gemessene Wirkstoffkonzentration in einem bestimmten Bereich liegt
  - Alter: Befunde von Patienten eines bestimmten Altersbereichs
  - BMI: Befunde von Patienten, die einen bestimmten Body-Mass-Index haben
  - Raucher: Befunde von allen Patienten, nur Rauchern oder nur Nichtrauchern
  - Geschlecht: Befunde von weiblichen oder männlichen Patienten
  - Komedikation: Einschränkung auf eine Anzahl an Medikationen, welche der Patient gleichzeitig bekommt
- Nachberechnung:
  - Dosisbezogenen Bereich neu berechnen: Der DBRB wird anhand der aktuell gespeicherten Metadaten zum jeweiligen Wirkstoff mit diesen neu berechnet. So ist ein Vergleich mit der Berechnung zum Zeitpunkt des Befundes möglich.
  - Quetiapin korrigieren: Korrekturfaktor für bestimmte Werte des Wirkstoffs Quetiapin, um die Vergleichbarkeit mit aktuellen Werten, welche mit einer neuen Methode bestimmt wurden herzustellen.
- Ausgabeformat:
  - Neun-Felder-Tafel: Ausgabe der Daten in aggregierter Form
  - Excel-Datei: Mit allen Feldern des Befunds, der Probe und der Gesamtmedikation in einer Excel-Datei zur Weiterverarbeitung in SPSS oder SigmaPlot
  - Grafik Dosis/Konzentration (Querschnittbetrachtung):
    - X-Achse: gegebene Dosis
    - Y-Achse: bestimmte Gesamtkonzentration
    - Therapeutischer Referenzbereich (grauer Bereich)
    - Dosisbezogener Bereich (blaue Geraden)

- Regressionsgerade (graue Gerade)
- Grafik Zeit/Konzentration/Dosis (Längsschnittbetrachtung), Beispiel siehe Abbildung 67):
  - X-Achse: bestimmte Gesamtkonzentration
  - Y0-Achse: bestimmte Gesamtkonzentration (orange Punkte)
  - Y1-Achse: geg. Dosis (blaue Balken)
  - Ggf. Y2-Achse: Konzentration des Metaboliten (blaue Punkte, Beispiel siehe Abbildung 68)
  - Therapeutischer Referenzbereich (grauer Bereich)
  - Dosisbezogener Bereich (gelbe Balken)

Alle Einschränkungen können auf alle Ausgabeformate angewendet werden.

#### 7.4.7.1 Neun-Felder-Tafel

Die Neun-Felder-Tafel erlaubt einen schnellen Überblick darüber, ob ein Patient innerhalb des dosisbezogenen Bereichs bzw. des therapeutischen Referenzbereichs liegt. Die Statistikfunktion erlaubt nun die Aggregation über alle Befunde aller Patienten. Abbildung 64 zeigt als Beispiel die Neun-Felder-Tafel für alle rund 2200 Clozapin-Befunde von 2006 bis 2009. Dabei ist zu erkennen, dass nur 13,6% sowohl im Dosis bezogenen Bereich als auch im therapeutischen Bereich liegen. Die Neun-Felder-Tafel kann für beliebige Teilmengen des Datenbestandes ausgegeben werden.

Statistik - Konzentrationsbestimmung von Psychopharmaka

KONBEST Konzentrationbestimmung von Psychopharmaka

Anton Kostbacher • Einstellungen • Abmelden

Anforderungsbogen Proben Befunde **statistik** Verwaltung Suche Altdatenerfassung

Statistik

Gesamtanzahl abgeschlossener Befunde: 2210  
Davon befundbar/nicht befundbar: 2220 (96.1%)/90 (3.9%)

|                                |            | therapeutischer Referenzbereich |              |              |
|--------------------------------|------------|---------------------------------|--------------|--------------|
|                                |            | zu niedrig                      | passend      | zu hoch      |
| dosisbezogener Referenzbereich | zu niedrig | 389 (17.52%)                    | 0 (0.36%)    | 0 (0%)       |
|                                | passend    | 772 (34.77%)                    | 302 (13.6%)  | 65 (2.93%)   |
|                                | zu hoch    | 167 (7.52%)                     | 200 (12.61%) | 235 (10.59%) |
|                                |            | 1328 (59.82%)                   | 500 (26.58%) | 300 (13.51%) |

Stand: 04.11.2009 15:37:35

Abb. 64 Neun-Felder-Tafel für alle Clozapin-Befunde

#### 7.4.7.2 Excel/SPSS-Export

Um die Auswertung der Anforderungsbögen, der gemessenen Konzentrationen und der erstellten Befunde durchführen zu können und alle Möglichkeiten professioneller Statistiksoftware zur Verfügung zu haben, wurde eine Exportfunktion für sämtliche Daten geschaffen. Als Formate stehen aktuell CSV und Excel zur Verfügung. Das Excel-Format wurde gewählt, da es sich mit einer bestehenden Bibliothek für PHP sehr einfach erstellen und bearbeiten lässt und auch für den Import in SPSS, SigmaPlot und andere Statistikprogramme gut geeignet ist.

#### 7.4.7.3 Grafik Dosis/Konzentration (Querschnittbetrachtung)

Die Darstellungsweise mit der Dosis auf der X-Achse und der gemessenen Gesamtkonzentration auf der Y-Achse ist eine in der Medikamentenforschung gängige Darstellungsweise. Sie zeigt zum einen den grundsätzlichen (auch statistisch belegten) Zusammenhang zwischen Dosis und gemessener Konzentration, zum anderen zeigt sie aber auch, dass dieser Zusammenhang nicht für alle Individuen gleich ist. Im Gegenteil, es gibt sehr viele Messungen, die vom erwarteten Bereich stark abweichen. Genau diese individuelle Abweichung muss im Rahmen der Befunderstellung für den einzelnen Patienten geklärt werden, um eine sichere Behandlung zu gewährleisten.

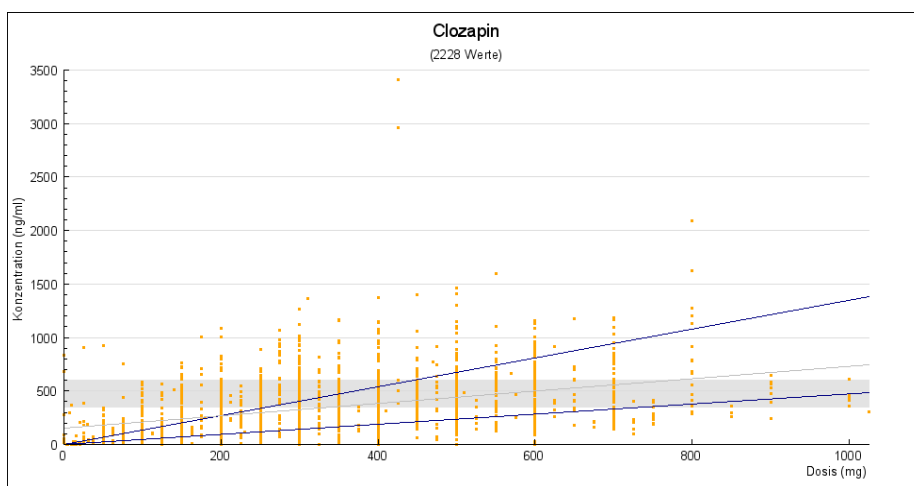


Abb. 65 Dosis-/Konzentrationsplott für Clozapin  
(Werte aller Befunde von 2006 bis 2009)

Abbildung 65 zeigt die grafische Darstellung der Neun-Felder-Tafel in einem Dosis-Konzentrationsdiagramm für die rund 2200 gemessenen Clozapinwerte.

#### 7.4.7.4 Grafik Zeit/Konzentration/Dosis (Längsschnittbetrachtung)

Die grafische Aufbereitung der Längsschnittbetrachtung wurde in einem iterativen Prozess in Zusammenarbeit mit den Mitarbeitern im Labor weiter entwickelt. Sie ist sowohl für die wissenschaftliche Auswertung der Daten als auch für die Befundung hilfreich. Man kann mit ihrer Hilfe den Verlauf der Konzentration eines Medikaments bei einem Patienten über verschiedene Messungen hinweg verfolgen.

Der Befunder sieht so auf einen Blick, wie sich die Konzentration sowohl im Bezug zum therapeutischen Bereich als auch im Bezug zur gegebenen Dosis entwickelt hat. Der therapeutische Referenzbereich ist dabei als Balken parallel zur X-Achse dargestellt, der dosisbezogene Bereich ist für jede Messung als Stäbchen dargestellt, welches je nach Dosis eine unterschiedliche Lage erreicht. In Abbildung 67 wird dies anhand einer Clozapin-Messreihe von Mitte 2006 bis Ende 2009 anschaulich deutlich.

Die Dosis ist in einem Balkendiagramm dargestellt. Zusätzlich zeigt ein weiteres Diagramm (siehe Abbildung 66) den Zustand des Patienten, sofern vom Einsender angegeben, auf zwei standardisierten Skalen, der Clinical Global Impression (CGI).

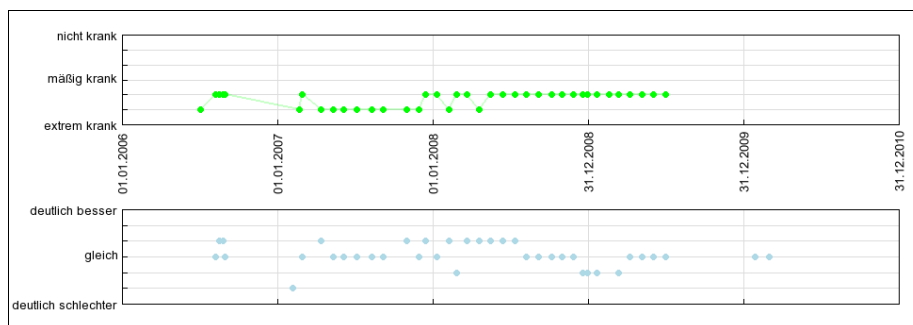


Abb. 66 Verlauf des Zustands des Patienten CGI-S/CGI-I

Die obere Teilgrafik zeigt die aktuelle Schwere der Erkrankung des Patienten (Severity), die untere Teilgrafik die Verbesserung oder Verschlechterung des Zustandes in den vergangenen zwei Wochen.

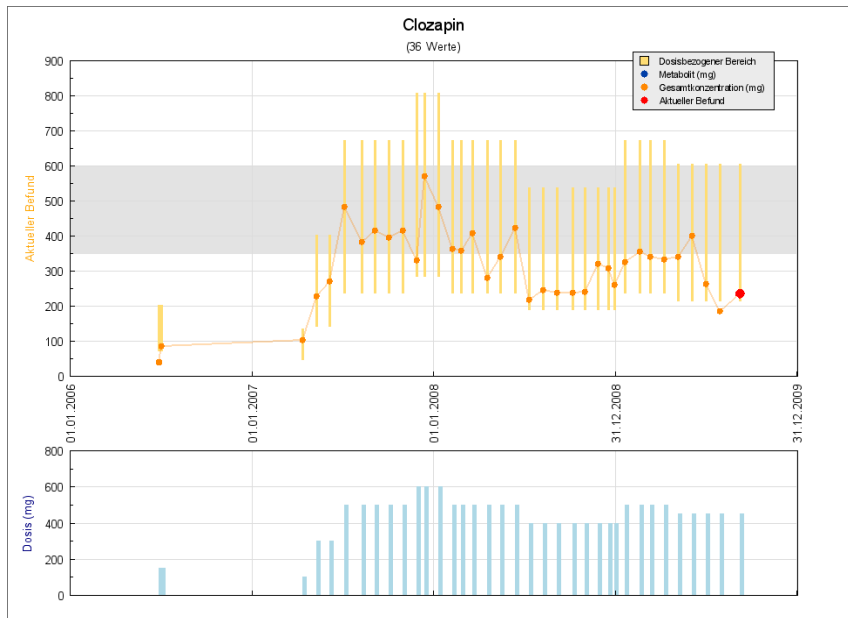


Abb. 67 Beispiel einer Clozapin-Längsschnittbetrachtung anhand einer Person mit Dosis und bestimmter Konzentration von Mitte 2006 bis Ende 2009

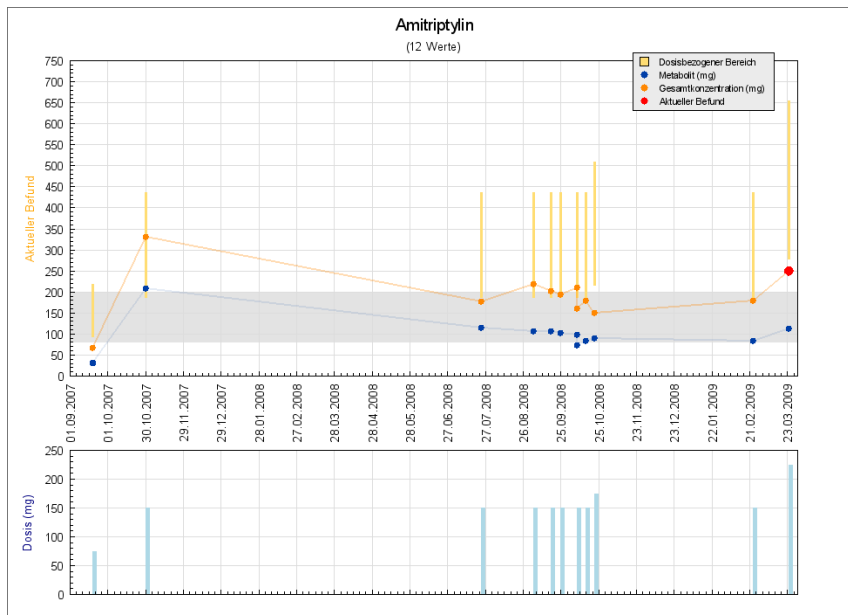


Abb. 68 Beispiel einer Amitriptylin-Längsschnittbetrachtung anhand einer Person mit Dosis, bestimmter Gesamtkonzentration und Metabolit von September 2007 bis März 2009

Abbildung 68 zeigt eine Amitriptylin-Messreihe. Besonderheit ist hier, dass zusätzlich zum Wert der Muttersubstanz auch der Wert des aktiven Metaboliten Nortrypilin eingetragen ist.

Die Datenlage ist zur Erstellung von Verlaufsgrafiken noch verbesserungswürdig, oftmals treten fehlende Werte bei der Dosis oder bei anderen Daten zum Patienten auf (Gewicht, Komedikation, CGI etc.), welche den Verlauf lückenhaft erscheinen lassen und die Interpretation erschweren.

## 8 Diskussion und Ausblick

Die Arzneimitteltherapiesicherheit ist, mehr noch als Behandlungseffektivität und -effizienz, ein zentrales Thema bei der Behandlung von Krankheiten mit Hilfe von Medikamenten. Neben- und Wechselwirkungen können gravierende Folgen für den Patienten haben.

Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) zur Bestimmung des tatsächlichen Wirkstoffspiegels eines Medikaments im Blut eines Patienten ist eine wichtige medizinische Methode sowohl zur Verbesserung von Patientensicherheit, als auch der Behandlungseffektivität und -effizienz bei medikamentöser Therapie.

Der sinnvolle Einsatz von TDM erfordert die Erstellung aussagekräftiger Laborbefunde. Dies wiederum setzt voraus, dass den damit betrauten Labormedizinern die dafür notwendigen Informationen zur Verfügung stehen, wenn sie benötigt werden.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die Informationswissenschaft passende Methoden und Werkzeuge bietet, um Entscheidungsunterstützungs- und Informationssysteme zu erstellen, umzusetzen und miteinander zu verknüpfen, die das therapeutische Drug Monitoring in Anwendung und Forschung verbessern und erleichtern.

Dies wurde anhand von drei Projekten gezeigt, die im Rahmen der Dissertation geplant, erstellt und realisiert wurden.

### 8.1 PsiacOnline

Pharmakologische Informationssysteme erlauben es dem Labormediziner Arzneimittelinformationen bei der Erstellung von Laborbefunden in seine Beurteilung einfließen zu lassen. Auch der behandelnde Arzt kann sie nutzen, um sich weiterzubilden oder die Medikation von Patienten einer kritischen Prüfung zu unterziehen.

Sowohl von der Nutzerakzeptanz als auch von der inhaltlichen Qualität ist die Wechselwirkungsdatenbank PsiacOnline ein großer Erfolg. Sie erreicht derzeit rund 200 Einzelnutzer und 2800 Nutzer in rund 100 Kliniken

im deutschsprachigen Raum. An Werktagen loggen sich durchschnittlich 60 unterschiedliche Benutzer bei PsiacOnline ein (Median: 60; Zeitraum: 15.04.2009 bis 15.05.2010).

Ein leichter, aber kontinuierlicher Trend nach oben ist bei den Login-Zahlen zu erkennen (siehe Abbildung 69).

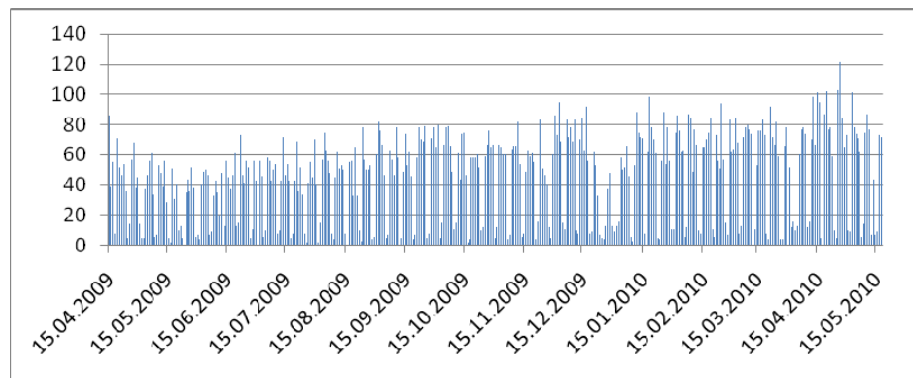


Abb. 69 Entwicklung der Nutzung von PsiacOnline (Logins/Tag)

Quelle: eigene Daten

Seit August 2011 befindet sich eine App für Apples iOS- (iPhone/iPad) und Googles Android-Betriebssystem für Smartphones in Entwicklung. Es gibt bereits eine Vielzahl von Smartphone-Apps für den medizinischen Bereich, die sich an professionelle Anwender der Heilberufe, wie Ärzte und Apotheker richten. Als Ersatz für das klassische Kittelbüchlein erscheint ihr Einsatz durchaus sinnvoll. Die Bandbreite reicht von Röntgenbildbetrachtern über News-Apps bis hin zu einer Vielzahl von Arzneimittelinformationsapps (cf. Apple Inc. 2011; Google Inc. 2011).

Um eine weitere Verbreitung und einfachere Nutzung innerhalb von Kliniken zu erreichen, ist es von großer Bedeutung, die vorhandenen Schnittstellen so anzupassen, dass gängige Klinikinformationssysteme auf die Datenbestände von PsiacOnline zugreifen können. Die Inhalte können als eingebundene Webseiten (bspw. für NEXUS-KIS) oder als XML-Daten (bspw. für Siemens Soarian) angeboten werden. Die Identifizierung von Wirkstoffen und Handelsnamen muss dabei auf Basis standardisierter Schlüssel, wie dem ATC-Code oder der PZN (Pharmazentralnummer) erfolgen können. Eine Lizenzierung dieser Schlüssel kann deshalb notwendig werden.

## 8.2 OpenDrugWiki

OpenDrugWiki soll in Zukunft das einfache Redaktionssystem von Psiac-Online vollständig ersetzen. Die Daten werden dann regelmäßig aus dem Wiki in PsiacOnline importiert. Der Datenbestand von PsiacOnline kann so leichter erweitert werden, es können durch Features wie Versionierung, die das Wiki bietet, ohne Risiko zusätzliche Autoren einbezogen werden und es wird zur Pflege der Daten mit MediaWiki auf einen Quasi-Standard zur kollaborativen Texterstellung zurück gegriffen. Die Laborsoftware *KONBEST* nutzt bereits direkt die Daten aus dem OpenDrugWiki. Es konnte in diesem naturalistischen Setting gezeigt werden, dass sich ein semantisches Wiki als zentrales Backendsystem zur Bearbeitung und -speicherung pharmakologischer Daten sowohl für die Routine als auch für die wissenschaftliche Forschung eignet und der direkte Zugriff auf die Daten aus dem Laborinformationssystem im Produktiveinsatz möglich ist.

## 8.3 *KONBEST*

Die Laborsoftware *KONBEST* wird in Regensburg im Produktivbetrieb eingesetzt. Bisher (Stand März 2011) wurden damit in den vergangenen 4 Jahren rund 25000 Befunde erstellt und versendet. Die Zeit für die Erstellung eines Befundes hat sich dabei von durchschnittlich ca. 20 min. auf ca. 5 min. verkürzt (Eigene, nicht repräsentative Erhebung). Die Befunder werden von ermüdenden Routinetätigkeiten entlastet. Alle zur Erstellung des Befundes notwendigen Informationen werden ihnen an passender Stelle geliefert.

Die Qualität der Befunde konnte von den ursprünglich handschriftlich erstellten Befunden auf ein standardisiertes Niveau gebracht werden, sowohl was den einheitlichen Aufbau, als auch was die Verwendung von Formulierungen betrifft. Auf diese Einheitlichkeit kann der behandelnde Arzt sich verlassen. Sie ermöglicht ihm die leichtere Erfassung der wesentlichen Inhalte des Befundes und liefert darüber hinaus Hintergrundinformationen, wie den dosisbezogenen Bereich und die Stoffwechselwertetabelle, die Alleinstellungsmerkmale von *KONBEST* im Bereich der Laborinformationssysteme ist.

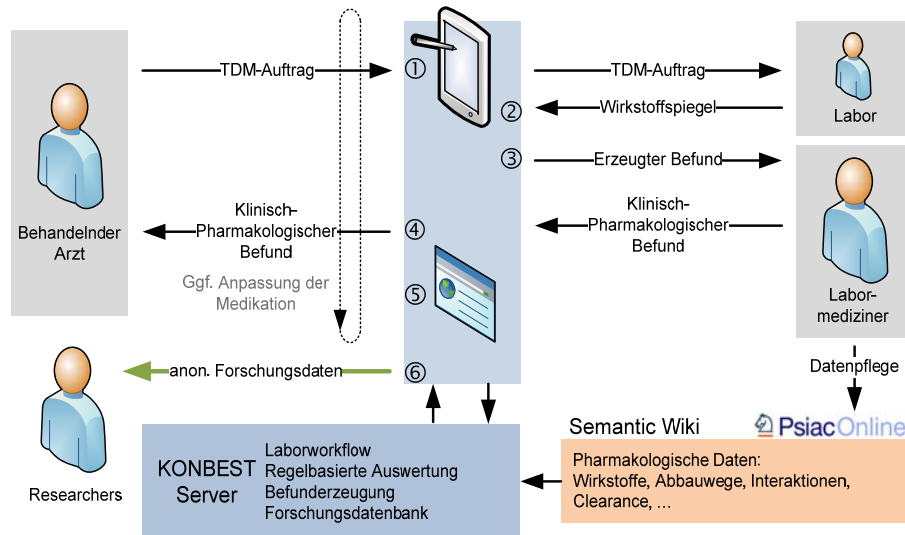


Abb. 70

Kompletter Workflow nach Einführung der Informationssystem-Infrastruktur

Die Erstellung von Laborbefunden konnte dabei für die Befunder deutlich erleichtert werden, da das Nachschlagen von Wechselwirkungen des Analyten mit der Komedikation des Patienten entfällt und der Befund aus teilweise automatisch erzeugten Textbausteinen zusammengesetzt werden kann. Die Pharmazeuten und Mediziner im Labor können sich so auf die inhaltliche Arbeit am Befund konzentrieren und müssen sich nicht mit der Berechnung von Referenzbereichen und dem Nachschlagen von Wechselwirkungen aufhalten.

zeigt den kompletten Arbeitsablauf im Labor nach der Etablierung der Informationssystem-Infrastruktur: Schritt 1 ist die Erfassung des Auftrags für eine TDM-Bestimmung über den *KONBEST*-Webclient. Nach Eingang der Probe im Labor und Bestimmung der Wirkstoffkonzentration wird der Konzentrationswert in *KONBEST* eingegeben. Anschließend wird in Schritt 3 ein Befund durch *KONBEST* erzeugt, der dann durch den Labormediziner per Webclient geprüft und angepasst wird. Der Befund steht dann in Schritt 4 als PDF zum Abruf bereit. Gegebenenfalls kann die Medikation des Patienten angepasst werden (Schritt 5). Die anonymisierten Patientendaten und Wirkstoffkonzentrationen stehen dann zur wissenschaftlichen Auswertung zur Verfügung.

Zahlreiche Publikationen wurden bereits auf Basis der erfassten Routinedaten erstellt. Durch die Auswertungsfunktionalität lassen sich die benötigten Daten nach geeigneten Kriterien filtern und im jeweils geeigneten Format ausgeben.

Für die Zukunft ist eine weitere Verbesserung der Genauigkeit der Berechnung des dosisbezogenen Referenzbereichs durch das Einbeziehen der Bateman-Funktion geplant. Sie ermöglicht die Korrektur von Abweichungen bei Messwerten, die durch nicht exakte Blutabnahme- oder Medikamentenabnahmezeiten entstehen. Auch die unterschiedlichen Zeiten, bis ein pharmakokinetisches Gleichgewicht im menschlichen Körper erreicht ist, sollen in Zukunft erfasst werden, so dass bei Nichterreichen ein Hinweis an den Einsender automatisch im Befund erscheint.

Derzeit findet am Uniklinikum Mainz der Testbetrieb von *KONBEST* als Parallelinstallation zum klinikweit im Einsatz befindlichen Swisslab statt.

Mit der vorliegenden Arbeit konnte die erfolgreiche Planung, Umsetzung und Einführung einer Infrastruktur aus verschiedenen, unabhängig voneinander funktionierenden Informationssystemen demonstriert werden. Die Wechselwirkungsdatenbank PsiacOnline, das semantische OpenDrugWiki für pharmakologische Fakten und das webbasierte Laborinformationssystem *KONBEST* wurden speziell für den Bereich des therapeutischen Drug Monitoring geplant und durch Semantic-Web-Technologien zu einer funktionierenden Infrastruktur integriert. Damit konnte ein wesentlicher Beitrag zur Verbesserung der Informationsversorgung für TDM-Labore, welche diese Systeme nun produktiv einsetzen, geleistet werden.



# Literaturverzeichnis

Die Zitierweise entspricht den Vorgaben des Duden-Verlags. Online-Quellen enthalten das Datum des letzten Abrufs (Stand), wenn nicht ermittelbar jedoch keinen Autor und kein Veröffentlichungsdatum.

**A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH (Hg.)**

arznei-telegramm Homepage. URL: <http://www.arznei-telegramm.de> [Stand: 29. März 2010].

**Adida, Ben/Birbeck, Mark/Pemberton, Steven (2011)**

HTML+RDFa 1.1. Support for RDFa in HTML4 and HTML5. World Wide Web Consortium (Hg.). URL: <http://www.w3.org/TR/rdfa-in-html/> [Stand: 23. April 2011].

**AGNP (Hg.) (2011)**

Homepage der AG Therapeutisches Drug Monitoring. URL: [http://www.agnp.de/AGNP-Homepage-Dateien/Arbeitsgruppen/ag\\_tdm.htm](http://www.agnp.de/AGNP-Homepage-Dateien/Arbeitsgruppen/ag_tdm.htm) [Stand: 04. August 2011].

**Aktories, Klaus et al. (2009)**

Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie und Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker. 10., völlig überarb. München: Elsevier, Urban & Fischer.

**Anderson, Philip O./Ting, Jenn (2003)**

T. D. M. S. Version 6.0 For Windows. Therapeutic Drug Monitoring System. User Manual. URL: <http://www.tdms2000.com/site/p-downloads/TDMS%20Instructions.pdf> [Stand: 29. März 2010].

**Apple Inc. (Hg.) (2011)**

App Store. Medizin. URL: <http://itunes.apple.com/de/genre/ios-medizin/id6020?mt=8> [Stand: 06. August 2011].

**Auer, Sören/Doehring, Raphael/Dietzold, Sebastian (2010)**

LESS – Template-Based Syndication and Presentation of Linked Data. In: Aroyo, Lora et al. (Hg.): *The Semantic Web. Research and Applications*. Springer-Verlag New York Inc, S. 211–224.

**Balzert, Helmut (2009)**

Lehrbuch der Softwaretechnik: Basiskonzepte und requirements engineering. 3. Aufl.: Spektrum Akademischer Verlag.

**Barrons, Robert (2004)**

Evaluation of personal digital assistant software for drug interactions. In: American Journal of Health-System Pharmacy, H. 61, S. 380–385.

**Baxter, Karen/Stockley, Ivan H. (2008)**

Stockley's drug interactions. A source book of interactions, their mechanisms, clinical importance, and management. 8th ed., London, Chicago: Pharmaceutical Press.

**Bayer Technology Services (Hg.)**

PK-Sim<sup>®</sup>. The comprehensive software tool for whole-body physiologically based pharmacokinetic (WB-PBPK) modeling and simulation. URL: <http://www.systems-biology.com/products/pk-sim.html> [Stand: 10. Mai 2010].

**BCG – Bund Contergangeschädigter und Grünenthalopfer e.V. (Hg.)**

Kurzdarstellung des Conterganskandals. URL: <http://www.gruenenthal-opfer.de> [Stand: 07. April 2011].

**Behnke, Joachim (2005)**

Lassen sich Signifikanztests auf Vollerhebungen anwenden? Einige essayistische Anmerkungen. Politische Vierteljahresschrift, VS Verlag für Sozialwissenschaften, Online-Beiträge der PVS, Volume 46, Number 1 / März. URL: <http://www.springerlink.com/content/gk62557148382516/> [Stand: 22. März 2010].

**Berg, Marc (1997)**

Rationalizing medical work. Inside technology, Cambridge, Mass. [u.a.]: MIT Press.

**Berkholz, Yves et al. (2010)**

PRADO – Component Framework for PHP. URL: <http://www.pradosoft.com/> [Stand: 03. Mai 2011].

**Berner, Eta S./La Lande, Tonya J. (2007)**

Overview of Clinical Decision Support Systems. In: Hannah, Kathryn J./Ball, Marion J./Berner, Eta S. (Hg.): *Clinical Decision Support Systems. Theory and Practice*. Second Edition. New York, NY: Springer Science+Business Media LLC.

**Berners-Lee, Tim (2006)**

Linked Data. In: International Journal on Semantic Web and Information Systems 4, H. 2. URL: <http://www.w3.org/DesignIssues/LinkedData.html>.

**Beyer, Martin/Gerlach, Ferdinand M. (2009)**

Wann ist Pharmakotherapie „rational“? In: AOK Baden-Württemberg (Hg.): *Rationale Pharmakotherapie. Arzt Handbuch, Wirtschaftliche und evidenzbasierte Arzneiverordnung für die Praxis*. 1. Aufl., Springer Medizin, Urban & Vogel, Verlag MED.KOMM, S. 11–14.

**Bizer, Christian/Heath, Tom/Berners-Lee, Tim (2009)**

Linked Data – The Story So Far. In: International Journal on Semantic Web and Information Systems 5, H. 3, S. 1–22. URL: <http://www.citeulike.org/user/omunoz/article/5008761>.

**Bjerrum, Lars et al. (2003)**

Exposure to potential drug interactions in primary health care. In: Scandinavian Journal of Primary Health Care 21, H. 3, S. 153–158.

**Bourne, David A. (2009)**

Pharmacokinetic Software. URL: <http://www.boomer.org/pkin/soft.html> [Stand: 16. Dezember 2009].

**Buchanan, Bruce G./Shortliffe, Edward Hance (Hg.) (1984)**

Rule-based expert systems. The mycin experiments of the Stanford heuristic programming project. Reading: Addison-Wesley.

**Bundesärztekammer (2011)**

Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. RiliBÄK. In: Deutsches Ärzteblatt 108, H. 30, S. 1647–1651. URL: <http://www.baek.de/downloads/rilibaeklabor20110701.pdf> [Stand: 06. August 2011].

**Bundesärztekammer. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (2004)**

Evidenzbasierte Therapieleitlinien. Akute Atemwegsinfektionen, Angst- und Zwangsstörungen, Arterielle Hypertonie, Asthma bronchiale, chronische Herzinsuffizienz, degenerative Gelenkerkrankungen, Demenz, Funktionelle Dyspepsie, Fettstoffwechselstörungen, Kreuzschmerzen, Kopf- und Gesichtsschmerzen, Schlaganfall, Tabakabhängigkeit, Tumorschmerzen; [mit 159 Tab.]. 2., überarb. u. erw. Köln: Dt. Ärzte-Verl.

**Bundesrepublik Deutschland (2011)**

Strafgesetzbuch. StGB. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/stgb/> [Stand: 03. Mai 2011].

**Chen, Miao-ting/Lee, Yung-jin**

tdm for R Homepage. URL: <http://pkpd.kmu.edu.tw/tdm/> [Stand: 29. März 2010].

**Clancey, William J. (1995)**

The learning process in the epistemology of medical information. In: Methods of Information in Medicine 34. URL: <http://cogprints.org/311/>.

**CompuGROUP Holding AG (Hg.)**

i:fox auf dem Vormarsch: 10.000 Ärzte nutzen Arzneimittel-Check. Medizinisches Decision Support System von ifap setzt Etablierung fort. CompuGROUP Holding AG. URL: <http://www.pressebox.de/pressemeldungen/compu-group-services-gmbh/boxid-96009.html> [Stand: 29. März 2010].

**Crockford, David (2006)**

Introducing JSON. URL: <http://www.json.org/> [Stand: 03. Mai 2011].

**Cyganiak, Richard/Jentzsch, Anja (2010)**

The Linking Open Data cloud diagram. URL: <http://richard.cyganiak.de/2007/10/lod/imagemap.html> [Stand: 23. April 2011].

**Davis, Randall (1982)**

Expert Systems: Where are we? And Where Do we Go From Here? In: AI Magazine 3, H. 2, S. 3–22.

**Deutscher Ärztetag (2006)**

(Muster-) Berufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte. MBO-Ä. URL: <http://www.bundesaerztekammer.de/page.asp?his=1.100.1143> [Stand: 03. Mai 2011].

**Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (Hg.)**

DIMDI Homepage. URL: <http://www.dimdi.de/static/de/dimdi/index.htm> [Stand: 29. März 2010].

**Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (Hg.) (2010)**

PharmNet.Bund Basisinformation. Das Portal für Arzneimittelinformationen des Bundes und der Länder. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/basis-info-pharmnetbund.pdf> [Stand: 29. März 2010].

**Drümmer, Olaf/Oettler, Alexandra/Seggern, Dietrich von (2007)**

PDF A kompakt. Digitale Langzeitarchivierung mit PDF. Berlin: Callas Software.

**Eclipse Foundation (Hg.) (2011a)**

Eclipse Homepage. URL: <http://www.eclipse.org/> [Stand: 05. August 2011].

**Eclipse Foundation (Hg.) (2011b)**

PHP Development Tools. URL: <http://www.eclipse.org/pdt/> [Stand: 05. August 2011].

**Edgewall Software (Hg.) (2011)**

Welcome to the Trac Open Source Project. URL: <http://trac.edgewall.org/> [Stand: 05. August 2011].

**European Medicines Agency (Hg.) (2007)**

EUDRAVIGILANCE. Pharmacovigilance in the European Economic Area. URL: <http://eudravigilance.ema.europa.eu/highres.htm> [Stand: 07. April 2011].

**Frölich, Jürgen Christoph/Frölich-Kirch/Korn, Monika (2003)**

Praktische Arzneitherapie. 3., aktual. und überarb. Berlin [u.a.]: Springer.

**Frye, M. A. et al. (2000)**

The increasing use of polypharmacotherapy for refractory mood disorders: 22 years of study. In: The Journal of clinical psychiatry 61, H. 1, S. 9–15.

**Gauglitz, Guenter/Reichert, Manuela**

Pharmakokinetik: Begriffe und Grundlagen. Chemgaroo (= Chemgapedia). URL: [http://www.chemgapedia.de/vsengine/vlu/vsc/de/ch/13/vlu/kinetik/pharmakokinetik/pharmako\\_grundlagen.vlu.html](http://www.chemgapedia.de/vsengine/vlu/vsc/de/ch/13/vlu/kinetik/pharmakokinetik/pharmako_grundlagen.vlu.html).

**Google Inc. (Hg.) (2011)**

Android Market. Gesundheit & Fitness. URL: [https://market.android.com/apps/HEALTH\\_AND\\_FITNESS](https://market.android.com/apps/HEALTH_AND_FITNESS) [Stand: 06. August 2011].

**Graham, Ian (2003)**

A pattern language for Web usability. London, Boston: Addison-Wesley.

**Greiner, Christine (2008)**

Aufbau eines TDM-Labors zur Individualisierung der Psychopharmakotherapie von Patienten mit affektiven Störungen. 1. Aufl. Pentling: SASKA Verlag.

**Greiner, Christine (2009)**

Cytochrom-P450-Isoenzyme – Teil 1: Substrate, Induktoren und Inhibitoren. In: NeuroTransmitter, H. 12, S. 50–51.

**Greiner, Christine (2010)**

TDM – die Kenngrößen. In: NeuroTransmitter, H. 5, S. 36–40.

**Greiner, Christine/Haen, Ekkehard (2007)**

Therapeutic drug monitoring in psychiatry – reference ranges for the dose-concentration-relationship. In: Psychiatrische Praxis 34, S. 90–92.

**Grünenthal GmbH (Hg.) (2011a)**

Arzneimittelrecht nach der Contergan-Tragödie. URL: [http://www.contergan.grunenthal.info/grt-ctg/GRT-CTG/Die\\_Fakten/Das\\_deutsche\\_Arzneimittelrecht\\_nach/152000154.jsp](http://www.contergan.grunenthal.info/grt-ctg/GRT-CTG/Die_Fakten/Das_deutsche_Arzneimittelrecht_nach/152000154.jsp) [Stand: 07. April 2011].

**Grünenthal GmbH (Hg.) (2011b)**

Die Tragödie – der Verlauf in Westdeutschland. URL: <http://www.contergan.grunenthal.info> [Stand: 07. April 2011].

**Guder, Walter/Nolte, Jürgen (Hg.) (2005)**

Das Laborbuch für Klinik und Praxis. 1. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer.

**Guy, William (1976)**

ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville: U.S. Department of Health, Education, and Welfare.

**Haen, Ekkehard (2002)**

Bedeutung von Arzneimittelsicherheitsnetzwerken für die Qualitätssicherung der medikamentösen Depressionsbehandlung. In: Gastpar, Markus/Müller, Walter E. (Hg.): *Depression*. Springer, S. 119–132.

**Haen, Ekkehard (2005a)**

Bedeutung der klinisch-pharmakologischen Befundung von Wirkstoffkonzentrationsmessungen zur Therapieleitung. In: Psychopharmakotherapie 4, H. 12, S. 138–143.

**Haen, Ekkehard (2005b)**

PsiacOnline Wechselwirkungsbeschreibung Amisulprid / Lisurid. URL: <http://www.psiac.de/index.php?page=InteractionPage&interactionID=153> [Stand: 10. April 2011].

**Haen, Ekkehard et al. (2008)**

Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen zur Therapieleitung. In: Der Nervenarzt, S. 558–566.

**Hamilton, R. A./Briceland, L. L./Andritz, M. H. (1998)**

Frequency of hospitalization after exposure to known drug-drug interactions in a Medicaid population. In: Pharmacotherapy 5, H. 18, S. 1112–1120.

**Hammwöhner, Rainer (2004)**

Besuch bei alten Bekannten. Zu den Sprachspielen mit dem Informationsbegriff. In: Hammwöhner, Rainer/Rittberger, Marc/Semar, Wolfgang (Hg.): *Wissen in Aktion. Der Primat der Pragmatik als Motto der Konstanzer Informationswissenschaft. Festschrift für Rainer Kuhlen*. Konstanz: UVK Univ.-Verl., S. 79–94.

**Hauser, Andrea/Weddehage, Ina (2008)**

Datenschutz im Krankenhaus. 3. Aufl. Düsseldorf: Dt. Krankenhaus Verl.-Ges.

**Healthware Inc. (Hg.) (2003)**

T.D.M.S 2000 Homepage. URL: <http://www.tdms2000.com/> [Stand: 29. März 2010].

**Hiemke, Christoph (2007)**

Leistungen der mit der TDM-Gruppe assoziierten Labors. AGNP (Hg.). URL: [http://www.agnp.de/AGNP-Homepage-Dateien/Arbeitsgruppen/tdm\\_labors.pdf](http://www.agnp.de/AGNP-Homepage-Dateien/Arbeitsgruppen/tdm_labors.pdf) [Stand: 22. März 2010].

**Hiemke, Christoph (2008)**

Clinical utility of drug measurement and pharmacokinetics – therapeutic drug monitoring in psychiatry. In: European Journal of Clinical Pharmacology, S. 159–166.

**Hiemke, Christoph et al. (2005)**

Therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie. Konsensus-Leitlinie der AGNP. In: Psychopharmakotherapie 12, H. 5, S. 166–182.

**Hiemke, Christoph et al. (2006)**

Interaktionen in der Psychopharmakotherapie. Vers. 1.0. Heidelberg: Springer Medizin Verlag GmbH.

**HL7 Inc. (Hg.) (1999)**

Arden Syntax for Medical Logic Systems. URL: <http://www.hl7.org/library/Committees/Arden/Arden.PDF> [Stand: 30. Juni 2010].

**ifap Service-Institut für Ärzte und Apotheker GmbH (Hg.)**

ifap Homepage. URL: <http://www.ifap.de> [Stand: 29. März 2010].

**ifap Service-Institut für Ärzte und Apotheker GmbH (Hg.)**

iFox Homepage. URL: <http://ifox.ifap.de/> [Stand: 29. März 2010].

**International Organization for Standardization (Hg.) (2005)**

Document management – Electronic document file format for long-term preservation – Part 1: Use of PDF 1.4 (PDF/A-1) 35.240.30; 37.100.99. 1. Aufl. URL: [http://www.iso.org/iso/catalogue\\_detail?csnumber=38920](http://www.iso.org/iso/catalogue_detail?csnumber=38920) [Stand: 04. Oktober 2011].

**International Organization for Standardization (Hg.) (2011)**

Document management – Electronic document file format for long-term preservation – Part 2: Use of ISO 32000-1 (PDF/A-2) 35.240.30; 37.100.99. 2. Aufl. URL: [http://www.iso.org/iso/catalogue\\_detail?csnumber=50655](http://www.iso.org/iso/catalogue_detail?csnumber=50655) [Stand: 04. Oktober 2011].

**Jentsch, Anja/Cyганиak, Richard/Bizer, Christian (2010)**

Datasets in the next LOD Cloud. Berlin. URL: <http://www4.wiwiss.fu-berlin.de/lodcloud/> [Stand: 23. April 2011].

**Johnson, Paul E. (1983)**

What Kind Of Expert Should A System Be? In: *Journal of Medicine and Philosophy*, H. 8, S. 77–97.

**Kemper, Alfons/Eickler, André (2009)**

Datenbanksysteme – eine Einführung. 7. Aufl. München: Oldenbourg.

**Köstlbacher, Anton (2009)**

Information Management In A Neurochemical Laboratory. In: Kuhlen, Rainer (Hg.): *Information: Droge, Ware oder Commons? Wertschöpfungs- und Transformationsprozesse auf den Informationsmärkten. Proceedings des 11. Internationalen Symposiums für Informationswissenschaft (ISI 2009) ; Konstanz, 1.–3. April 2009*. Boizenburg: Hülsbusch, S. 567–570.

**Köstlbacher, Anton et al. (2007)**

PsiaOnline – Fachdatenbank für Arzneimittelwechselwirkungen in der psychiatrischen Pharmakotherapie. In: Osswald, Achim/Stempfhuber, Maximilian/Wolff, Christian (Hg.): *Open Innovation. Proc. 10. Internationales Symposium für Informationswissenschaft*. Konstanz: UVK Univ.-Verl., S. 321–326.

**Köstlbacher, Anton et al. (2010)**

OpenDrugWiki – Using a Semantic Wiki for Consolidating, Editing and Review-

ing of Existing Heterogeneous Drug Data. In: *5th Workshop on Semantic Wikis Linking Data and People (SemWiki2010)*. URL: <http://data.semanticweb.org/workshop/semwiki/2010/paper/main/16>.

**Köstlbacher, Anton/Haen, Ekkehard (2008)**

Konbest – A Web-Based Laboratory Information Management System (LIMS) for TDM-Laboratories. In: *Pharmacopsychiatry*, S. 206–219.

**Köstlbacher, Anton/Hiemke, Christoph/Haen, Ekkehard (2011)**

Information Search and Software Use in TDM laboratories – a survey. In: *Pharmacopsychiatry*, H. 6, S. 280.

**Köstlbacher, Anton/Maurus, Jonas (2009)**

Semantische Wikis für das Wissensmanagement. Reif für den praktischen Einsatz?. In: *Information Wissenschaft und Praxis*, S. 225–231.

**Kuhlen, Rainer (1995)**

Informationsmarkt. Chancen und Risiken der Kommerzialisierung von Wissen. (Schriften zur Informationswissenschaft; 15), Konstanz: UVK Univ.-Verl.

**Kurbel, Karl (1992)**

Entwicklung und Einsatz von Expertensystemen. Eine anwendungsorientierte Einführung in wissensbasierte Systeme. 2., verb. Aufl. Berlin: Springer.

**Lazarou, J./Pomeranz, B. H./Corey, P. N. (1998)**

Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. In: *JAMA*, H. 279, S. 1200–1204.

**Legrum, Wolfgang (2000)**

Starthilfe Pharmazie. 1. Aufl. Stuttgart, Leipzig, Wiesbaden: Teubner.

**Lehmann, Thomas M. (2005)**

Handbuch der medizinischen Informatik. 2., vollst. neu bearb. Aufl. München: Hanser.

**Lemmer, Björn/Brune, Kay (Hg.) (2010)**

Pharmakotherapie. Klinische Pharmakologie. 10. Aufl. München: Urban & Fischer.

**Ludewig, Jochen/Lichter, Horst (2007)**

Software Engineering. Grundlagen, Menschen, Prozesse, Techniken. 1. Aufl. Heidelberg: dpunkt.

**Lüllmann, Heinz/Mohr, Klaus (2001)**

Taschenatlas der Pharmakologie. 4., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme.

**Lüllmann, Heinz/Mohr, Klaus/Hein, Lutz (2006)**

Pharmakologie und Toxikologie. [Arzneimittelwirkungen verstehen – Medikamente gezielt einsetzen; ein Lehrbuch für Studierende der Medizin, der Pharma-

zie und der Biowissenschaften, eine Informationsquelle für Ärzte, Apotheker und Gesundheitspolitiker]. 16., vollst. überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme.

**Macdonald, Rainer (2007)**

Qualitätssicherung und messtechnische Kontrollen – Zeitnahe Bewertung der gesamten Messabweichung. In: MTA-Dialog 8, H. 4, S. 258–261. URL: <http://www.radiometer.de/10A43679-F4AB-4B1E-8CD9-E1F951897B66> [Stand: 07. August 2011].

**Marx-Stölting, Lilian (2006)**

Pharmakogenetik und Pharmakogentests. Biologische, wissenschaftstheoretische und ethische Aspekte des Umgangs mit genetischer Variation. Berlin, Münster: Lit.

**Mates, Benson (1978)**

Elementare Logik. Prädikatenlogik der ersten Stufe. Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht.

**Maurus, Jonas (2009)**

Semantische Wikisysteme zur Wissensrepräsentation im therapeutischen Drug Monitoring (TDM) – Anforderungen, Evaluation, Integration. Magisterarbeit. Institut für Information, Medien, Sprache und Kultur. Regensburg.

**Mayr, Herwig (2005)**

Projekt Engineering. Ingenieurmäßige Softwareentwicklung in Projektgruppen. 2., neu bearb. München, Wien: Fachbuchverl. Leipzig im Carl-Hanser-Verl.

**Medizinische Medien Informations GmbH**

Homepage der Gelben Liste. URL: <http://www.gelbe-liste.de/> [Stand: 03. Dezember 2009].

**Meier, Andreas (2004)**

Relationale Datenbanken. Leitfaden für die Praxis. 5., überarb. und erw. Berlin [u.a.]: Springer.

**Merlo, J. et al. (2001)**

Prescriptions with potential drug interactions dispensed at Swedish pharmacies in January 1999: cross sectional study. In: BMJ 323, H. 7310, S. 427–428.

**Mühlbacher, Susanne (2009)**

Information Literacy in Enterprises. Boizenburg: Verlag Werner Hülsbusch.

**Mutschler, Ernst et al. (2005)**

Mutschler Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 8. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.

**Paszko, Christine/Turner, Elizabeth (2002)**

Laboratory information management systems. 2. ed., rev. and expanded. New York, NY: Marcel Dekker.

- Pilato, C. Michael/Collins-Sussman, Ben/Fitzpatrick, Brian W. (2009)**  
Versionskontrolle mit Subversion. [Software-Projekte intelligent koordinieren]. 3. Aufl., komplett überarb. und aktualisiert. Beijing, Cambridge, Farnham, Köln, Sebastopol, Taipei, Tokyo: O'Reilly.
- Price, Richard (1763)**  
An Essay towards solving a Problem in the Doctrine of Chances. By the late Rev. Mr. Bayes, communicated by Mr. Price, in a letter to John Canton, M. A. and F. R. S. In: Philosophical Transactions of the Royal Society of London, H. 53, S. 370–418. URL: <http://www.stat.ucla.edu/history/essay.pdf>.
- Psychiatrische Dienste Aargau AG**  
mediQ – Qualitätszentrum für Medikamentensicherheit und Diagnostik (Hg.): mediQ Homepage. URL: <http://www.mediq.ch> [Stand: 29. März 2010].
- Puppe, Frank (1991)**  
Einführung in Expertensysteme. 2. Aufl. Berlin: New York; Springer.
- Reng, Carl-Michael et al. (2006)**  
Generische Lösungen der TMF zum Datenschutz für die Forschungsnetze in der Medizin. Berlin: Med. Wiss. Verl.-Ges.
- Rethans, Derick**  
XDEBUG EXTENSION FOR PHP. URL: <http://xdebug.org/> [Stand: 05. August 2011].
- Roche Diagnostics GmbH (Hg.) (2008)**  
„Roche stärkt Angebot an Labor-Informationen-Systemen und Lösungen zur Laborautomatisierung von Großlaboren. Übernahme der deutschen Swisslab GmbH für 2009 geplant“. Mannheim: Roche Diagnostics GmbH. URL: [http://www.roche.de/presse/index.htm?presseID=1455&start\\_meld=55](http://www.roche.de/presse/index.htm?presseID=1455&start_meld=55) [Stand: 29. März 2010].
- Rote Liste Service GmbH**  
Homepage der Roten Liste. URL: <http://www.rote-liste.de/> [Stand: 03. Dezember 2009].
- Rudolf-Buchheim-Institut für Pharmakologie (Hg.) (2010)**  
Geschichte des Rudolf-Buchheim-Instituts für Pharmakologie. Giessen. URL: <http://www.med.uni-giessen.de/rbi/Geschichte.htm> [Stand: 07. April 2011].
- Sadegh-Zadeh, Kazem (1981)**  
Über die relative Vermeidbarkeit und absolute Unvermeidbarkeit von Fehldiagnosen. In: Wissenschaftliche Information 7, H. 4, S. 33–43.
- Sadegh-Zadeh, Kazem (1994)**  
Fundamentals of clinical methodology: 1. Differential Indication. In: Artificial Intelligence in Medicine 6, S. 83–102.

**Scharnbacher, Kurt (2004)**

Statistik im Betrieb. Lehrbuch mit praktischen Beispielen. 14., aktual. Aufl. Wiesbaden: Gabler.

**Schmitz, Carsten (Hg.) (2009)**

LimeSurvey.org – THE Survey software – free and open source! URL: <http://www.limesurvey.org/> [Stand: 22. März 2010].

**Schneider, Frank/Niebling, Wilhelm (Hg.) (2008)**

Psychische Erkrankungen in der Hausarztpraxis. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag GmbH.

**Schnell, Rainer/Hill, Paul B./Esser, Elke (2008)**

Methoden der empirischen Sozialforschung. 8., unveränd. Aufl. München: Oldenbourg.

**Schott, G. et al. (2010a)**

The Financing of Drug Trials by Pharmaceutical Companies and Its Consequences: Part 1. A Qualitative, Systematic Review of the Literature on Possible Influences on the Findings, Protocols, and Quality of Drug Trials. In: Deutsches Ärzteblatt 107, H. 16, S. 279–285. URL: <http://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=74342> [Stand: 07. April 2011].

**Schott, G. et al. (2010b)**

The Financing of Drug Trials by Pharmaceutical Companies and Its Consequences: Part 2. A Qualitative, Systematic Review of the Literature on Possible Influences on Authorship, Access to Trial Data, and Trial Registration and Publication. In: Deutsches Ärzteblatt 107, H. 17, S. 295–301. URL: <http://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=74591> [Stand: 07. April 2011].

**Schröder, Ulf (2008)**

Prototyping in der Softwareentwicklung. München: GRIN VERLAG.

**Shortliffe, Edward H. (1990)**

Clinical decision-support systems. In: Shortliffe, Edward H. et al. (Hg.): *Medical informatics: computer applications in health care*. Boston, MA, USA: Addison-Wesley Longman Publishing Co., Inc., S. 466–502.

**Spreckelsen, Cord/Spitzer, Klaus (2009)**

Wissensbasen und Expertensysteme in der Medizin. KI-Ansätze zwischen klinischer Entscheidungsunterstützung und medizinischem Wissensmanagement. 1. Aufl. Wiesbaden: Vieweg+Teubner Verlag / GWV Fachverlage GmbH Wiesbaden (= Springer-11774 / Dig. Serial]).

**Steimer, Werner (2005)**

Therapeutisches Drug Monitoring. In: Guder, Walter/Nolte, Jürgen (Hg.): *Das Laborbuch für Klinik und Praxis*. 1. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer, S. 467–480.

**Stock, Wolfgang G./Stock, Mechtild (2008)**

Wissenspräsentation. Informationen auswerten und bereitstellen. München: Oldenbourg.

**Svirbely, John R./Speicher, Carl E. (1980)**

The Importance of Request and Report Forms in the Interpretation of Therapeutic Drug Monitoring Data. In: Therapeutic Drug Monitoring, H. 2, S. 211–216.

**Taylor, Paul (2006)**

From patient data to medical knowledge. The principles and practice of health informatics. Malden, Mass.: Blackwell Publ.

**Tecnick.com s.r.l. (Hg.) (2011)**

TCPDF – PHP class for generating PDF documents. Quartucciu (CA), Italien. URL: <http://www.tcpdf.org/> [Stand: 03. Mai 2011].

**The Apache Software Foundation (Hg.) (2011)**

Apache™ Subversion®. Enterprise-class centralized version control for the masses. The Apache Software Foundation. URL: <http://subversion.apache.org/> [Stand: 05. August 2011].

**The Propel project (Hg.) (2010)**

propel – smart, easy object persistence. URL: <http://www.propelorm.org/> [Stand: 03. Mai 2011].

**Thermo Scientific (Hg.)**

Thermo Scientific Kinetica. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) data analysis, simulation and reporting system. URL: [http://www.thermo.com/eThermo/CMA/PDFs/Product/productPDF\\_27347.pdf](http://www.thermo.com/eThermo/CMA/PDFs/Product/productPDF_27347.pdf) [Stand: 10. Mai 2010].

**Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (Hg.) (2011)**

Der Arzneimittelmarkt. Berlin. URL: <http://www.vfa.de/de/wirtschaft-politik/strukturdaten/arzneimittelmarkt> [Stand: 07. April 2011].

**Vernaleken, I./Schneider, Frank/Niebling, Wilhelm (2008)**

Allgemeine Psychopharmakotherapie. In: Schneider, Frank/Niebling, Wilhelm (Hg.): *Psychische Erkrankungen in der Hausarztpraxis*. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag GmbH, S. 65–125.

**Viciano, Astrid (2006)**

Schock in Phase 1. In: DIE ZEIT 2006; 13. URL: <http://www.zeit.de/2006/13/M-Pillentest> [Stand: 07. April 2011].

**Vieth, Anna (2008)**

Evaluierung von vier Arzneimittelinteraktionsprogrammen bezüglich ihrer Anwendung in der Psychopharmakotherapie. Dissertation. Psychiatrische Klinik und Poliklinik. Mainz.

**Weichert, Thilo (Hg.)**

Was muss der Arzt aus Datenschutzsicht bei der Labor-Beauftragung beachten? Kiel: Unabhängiges Datenschutzzentrum Schleswig-Holstein. URL: <https://www.datenschutzzentrum.de/material/themen/gesund/dslabor.htm> [Stand: 02. Mai 2011].

**Wikipedia (2009)**

Rote Liste (Arzneimittel). In: Wikipedia, Die freie Enzyklopädie. URL: [http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Rote\\_Liste\\_\(Arzneimittel\)&oldid=67416963](http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Rote_Liste_(Arzneimittel)&oldid=67416963) [Stand: 03. Dezember 2009UTC].

**Woods, D. D./Roth, E. M. (1988)**

Cognitive Systems Engineering. In: Helander, M. (Hg.): *Handbook of human-computer interaction*. Amsterdam: Elsevier, S. 3–43.

**World Health Organization (2002)**

The importance of pharmacovigilance. Safety monitoring of medicinal products. World Health Organization; Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Geneva: WHO [u.a.].

**Zacher, Albert (2006)**

Verlässliche Kombinationen – Interaktionen in der Psychopharmakotherapie. Interview mit Prof. Christoph Hiemke. In: *NeuroTransmitter*, H. 7-8, S. 41–42. URL: [http://bv-psiater.de/main/img\\_neuro.php?datei\\_id=2198](http://bv-psiater.de/main/img_neuro.php?datei_id=2198).

**Zimmermann, Harald H. (1981)**

Zur Einrichtung eines Studienfachs Informationswissenschaft an der Universität des Saarlandes. In: Krallmann, D./Krause J. (Hg.): *Linguistische Datenverarbeitung und Informationswissenschaft in der Bundesrepublik Deutschland*. LDV-Fittings e.V., S. 125–141.



# Anhang

## Abbildungsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Abb. 1 Publikationstätigkeit (Anzahl Veröffentlichungen pro Jahr) zum Thema Expertensysteme (Medline-Suche mit dem MeSH-Term „Expert Systems“) in den Biowissenschaften<br>(Quelle: Spreckelsen et al. 2009: S. 3)               | 12 |
| Abb. 2 Publikationstätigkeit (Anzahl Veröffentlichungen pro Jahr) zum Thema Entscheidungsunterstützungssysteme (Medline-Suche mit dem MeSH-Term „Decision Support Systems, Clinical“)<br>(Quelle: Spreckelsen et al. 2009: S. 2) | 13 |
| Abb. 3 Rudolf Buchheim<br>(Quelle: Rudolf-Buchheim-Institut für Pharmakologie 2010)  | 22 |
| Abb. 4 Der LADME-Prozess (Quelle: Gauglitz et al.)   | 23 |
| Abb. 5 Systematik der CYP450-Isoenzyme (Quelle: Greiner 2009)  | 25 |
| Abb. 6 Häufigkeiten der Anzahl der Medikamente bei einer Gesamtzahl von 18025 Proben<br>(Quelle: Auswertung der KONBEST-Datenbank, April 2011)   | 29 |
| Abb. 7 Dosisbezogener Referenzbereich am Beispiel Clozapin   | 33 |
| Abb. 8 Die Neun-Felder-Tafel und ihre Interpretation<br>(Quelle: Greiner 2010)   | 34 |
| Abb. 9 ifap praxisCENTER in der werbehaltigen Version<br>(Quelle: ifap Service-Institut für Ärzte und Apotheker GmbH)  | 40 |
| Abb. 10 i:Fox-Oberfläche<br>(Quelle: ifap Service-Institut für Ärzte und Apotheker GmbH)   | 41 |
| Abb. 11 mediQ.ch-Webseite (Quelle: Psychiatrische Dienste Aargau AG. mediQ – Qualitätszentrum für Medikamentensicherheit und Diagnostik)   | 42 |
| Abb. 12 Vergleich der gefundenen kritischen (N = 40) und unkritischen (N = 30) Interaktionen in absoluten Zahlen   | 50 |
| Abb. 13 Bei wie vielen der jeweils gefundenen kritischen Treffer waren Mechanismus, Literatur und Empfehlung korrekt angegeben und die Informationen für den Arzt hilfreich. Angaben in Prozent.                                 | 51 |

|   |    |
|---|----|
| Abb. 14 Bei wie vielen der jeweils gefundenen unkritischen Treffer waren Literatur und Empfehlung korrekt angegeben und die Informationen für den Arzt hilfreich. Angaben in Prozent. | 51 |
| Abb. 15 Funktionsübersicht Swisslab   | 55 |
| Abb. 16 Erfassung des Auftrags in Swisslab  | 56 |
| Abb. 17 Erfasste Aufträge und Qualitätskontrollen   | 57 |
| Abb. 18 Erfassung der Konzentrationen   | 58 |
| Abb. 19 Plausibilitätskontrolle der gemessenen Werte  | 59 |
| Abb. 20 Kommentierung des Befundes mit Hilfe von Textbausteinen   | 59 |
| Abb. 21 Verlaufsansicht der Befunde eines Patienten   | 60 |
| Abb. 22 Screenshot der Software PK-Sim®<br>(Quelle: Bayer Technology Services)  | 62 |
| Abb. 23 The Nature of Expertise (Quelle: Davis 1982)  | 67 |
| Abb. 24 Linked Data Cloud, Stand September 2010<br>(Quelle: Cyganiak et al. 2010)   | 74 |
| Abb. 25 Arbeitsablauf im Labor  | 86 |
| Abb. 26 Ausschnitt aus einem Befunddokument – Erklärungsmöglichkeiten für die Abweichung eines Wertes vom erwarteten Wert   | 88 |
| Abb. 27 Ausschnitt aus einem Befunddokument – Wert im Feld B3   | 88 |
| Abb. 28 Ausschnitt aus einem Befunddokument – Patient konsumiert Koffein  | 88 |
| Abb. 29 Nutzung des Internet zur Informationsbeschaffung  | 92 |
| Abb. 30 Nutzung von Fachdatenbanken zur Informationsbeschaffung   | 93 |
| Abb. 31 Zur Informationsbeschaffung genutzte Fachdatenbanken und Internetseiten   | 93 |
| Abb. 32 Zufriedenheit mit Arzneimittel- und Fachdatenbanken   | 94 |
| Abb. 33 Nutzung von Büchern und Nachschlagewerken   | 94 |
| Abb. 34 Nutzung von Fachzeitschriften   | 95 |
| Abb. 35 Besuch von Tagungen und Kongressen  | 95 |
| Abb. 36 Genutzte und gewünschte Funktionen der eingesetzten Laborsoftware   | 98 |
| Abb. 37 Allgemeine Zufriedenheit mit der eingesetzten Laborsoftware   | 98 |

---

|         |   |     |
|---------|---|-----|
| Abb. 38 | Einschätzung der Benutzerfreundlichkeit der Software  | 99  |
| Abb. 39 | Einschätzung der Geschwindigkeit der Software   | 100 |
| Abb. 40 | Zufriedenheit mit der grundlegenden Funktionalität des Probenmanagements  | 100 |
| Abb. 41 | Zufriedenheit mit der Datenexportfunktion der Laborsoftware   | 101 |
| Abb. 42 | Auftragseingang im Labor (Mehrfachnennung möglich)  | 102 |
| Abb. 43 | Aktueller und gewünschter Inhalt des Anforderungsbogens zur Konzentrationsbestimmung  | 103 |
| Abb. 44 | Aktueller und gewünschter Umfang von Laborbefunden  | 104 |
| Abb. 45 | Eclipse-Entwicklungsumgebung (IDE)  | 110 |
| Abb. 46 | Gesamtkonzept für den praktischen Teil  | 112 |
| Abb. 47 | Vollanzeige der Wechselwirkung zwischen Haloperidol und Risperidon in PsiaOnline  | 113 |
| Abb. 48 | Suchfunktion mit „Autocomplete“-Feld  | 116 |
| Abb. 49 | Alphabetische Wirkstoffliste  | 117 |
| Abb. 50 | Detailanzeige des Wirkstoffs Haloperidol  | 118 |
| Abb. 51 | PsiaOnline-Redaktionssystem   | 119 |
| Abb. 52 | Import von Inhalten in das semantische Wiki und Synchronisation von Subsystemen (Köstlbacher et al. 2010)                                     | 121 |
| Abb. 53 | KONBEST-Startseite  | 125 |
| Abb. 54 | Anforderungsbogen   | 128 |
| Abb. 55 | Probenübersicht   | 131 |
| Abb. 56 | Maschinenverwaltung in Konbest  | 133 |
| Abb. 57 | Methodenverwaltung  | 133 |
| Abb. 58 | Automatische Berechnung der laborinternen Fehlergrenzen anhand der Kontrollprobeneinzelmessungen; hier am Beispiel des Neuroleptikums Perazin | 135 |
| Abb. 59 | Informationen über den Patienten  | 136 |
| Abb. 60 | Automatisch erzeugter Befund  | 137 |
| Abb. 61 | Endgültiger Befund  | 139 |
| Abb. 62 | PDF-Befund  | 139 |

---

|  |     |
|--|-----|
| Abb. 63 Oberfläche zur Abfrage der gespeicherten Daten   | 140 |
| Abb. 64 Neun-Felder-Tafel für alle Clozapin-Befunde  | 142 |
| Abb. 65 Dosis-/Konzentrationsplott für Clozapin<br>(Werte aller Befunde von 2006 bis 2009)   | 143 |
| Abb. 66 Verlauf des Zustands des Patienten CGI-S/CGI-I   | 144 |
| Abb. 67 Beispiel einer Clozapin-Längsschnittbetrachtung anhand einer<br>Person mit Dosis und bestimmter Konzentration von Mitte 2006<br>bis Ende 2009                          | 145 |
| Abb. 68 Beispiel einer Amitriptylin-Längsschnittbetrachtung anhand einer<br>Person mit Dosis, bestimmter Gesamtkonzentration und Metabolit von<br>September 2007 bis März 2009 | 145 |
| Abb. 69 Entwicklung der Nutzung von PsiaOnline (Logins/Tag)<br>Quelle: eigene Daten  | 148 |
| Abb. 70 Kompletter Workflow nach Einführung der Informationssystem-<br>Infrastruktur   | 150 |

## Tabellenverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 1: Neun-Felder-Tafel  | 34 |
| Tabelle 2: Punktesystem zur Bewertung (Vieth 2008: S. 24)   | 46 |
| Tabelle 3: Einstufung in Punkteklassen (Vieth 2008: S. 24)  | 46 |
| Tabelle 4: Treffer zu den kritischen Interaktionen in den einzelnen Programmen (Vieth 2008: S. 53–54)   | 47 |
| Tabelle 5: Treffer zu den unkritischen Interaktionen in den einzelnen Programmen (Vieth 2008: S. 98–99) | 48 |
| Tabelle 6: Vergleich verschiedener Wiki-Engines (Köstlbacher et al. 2009)                               | 76 |

## Abkürzungsverzeichnis

|                       |  |
|-----------------------|--|
| AGATE                 | Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen                              |
| AG-TDM                | Arbeitsgemeinschaft Therapeutisches Drug Monitoring  |
| AGNP                  | Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie                               |
| AIS                   | Arztinformationssystem   |
| AMIS                  | Arzneimittelinformationssystem   |
| BfArM                 | Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  |
| BZK                   | Bezirksklinikum  |
| BMG                   | Bundesministerium für Gesundheit   |
| CBR                   | Case Based Reasoning   |
| (C)DSS                | (Clinical) Decision Support System   |
| CGI-I                 | Clinical Global Impression – Improvement   |
| CGI-S                 | Clinical Global Impression – Severity  |
| CYP450                | Cytochrom-P450-Enzyme  |
| DBRB (auch DBB, DRRR) | Dosisbezogener Referenzbereich (auch Dosisbezogener Bereich oder <i>dose related reference range</i> ) |
| EPA                   | Elektronische Patientenakte  |
| EUS                   | Entscheidungsunterstützungssystem  |
| IDE                   | Integrated Development Environment   |
| JSON                  | Javascript Object Notation   |
| KI                    | Künstliche Intelligenz   |
| LI(M)S                | Laborinformations(management)system  |
| OWL                   | Web Ontology Language  |
| PK                    | Pharmakokinetik  |
| PD                    | Pharmakodynamik  |
| PC                    | Personal Computer  |
| RDF                   | Resource Description Framework   |
| RDFS                  | RDF Schema   |
| SPARQL                | SPARQL Protocol and RDF Query Language   |
| SQL                   | Structured Query Language  |
| SVN                   | Apache Subversion  |
| TDM                   | Therapeutisches Drug Monitoring  |

---

|     |                                    |
|-----|------------------------------------|
| UAW | Unerwünschte Arzneimittelwirkungen |
| XML | Extensible Markup Language         |
| ZNS | Zentrales Nervensystem             |

## Fragebogen zum Softwareeinsatz in TDM-Laboren

Ziel dieser Erhebung ist es, den derzeitigen Stand der EDV-/IT-Ausstattung und des Informationsmanagements der psychiatrischen TDM-Labore im deutschsprachigen Raum zu erheben, um einen etwaigen Bedarf an Verbesserung von Software- und Hardwareausstattung zu ermitteln.

Der folgende Fragebogen wurde im Rahmen einer Dissertation am Lehrstuhl für Informationswissenschaft der Universität Regensburg erstellt. Er dient zur Vorbereitung eines interdisziplinären Forschungsprojekts und wurde von den folgenden Institutionen gemeinsam entwickelt:

**Neurochemisches Labor des Klinikums der Universität Mainz**

(Prof. Dr. Christoph Hiemke)

**Lehrstuhl für Informationswissenschaft der Universität Regensburg**

(Prof. Dr. Rainer Hammwöhner)

**Klinische Pharmakologie der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Regensburg**

(Prof. Dr. Dr. Ekkehard Haen)

Die beteiligten Einrichtungen würden sich freuen, wenn Sie diesen Fragebogen ehrlich und vollständig beantworten, um unsere Studie zu unterstützen. Die Daten werden selbstverständlich anonymisiert ausgewertet.

Vielen Dank im Voraus für die zeitnahe Beantwortung des Fragebogens!

Mit freundlichen Grüßen

Christoph Hiemke (Universität Mainz)

Anton Köstlbacher (Universität Regensburg)

Diese Umfrage enthält 30 Fragen. Die mit \* gekennzeichneten Felder sind Pflichtfelder.

## Persönliche Angaben

1. Laborleitung (Ihr Name bzw. der Name der Laborleiterin/des Laborleiters)\*

---

2. Name des Klinikums (wenn vorhanden)

---

3. Name des Labors:\*

---

## Allgemeine Daten

4. Wie viele Mitarbeiter sind in Ihrem Labor tätig?

Ärzte: \_\_\_\_\_

Pharmazeuten: \_\_\_\_\_

davon als Doktoranden: \_\_\_\_\_

BTAs/CTAs/MTAs: \_\_\_\_\_

Andere: \_\_\_\_\_

5. Wie viele Proben bearbeiten Sie durchschnittlich pro Jahr?

*Bitte wählen Sie nur eine der folgenden Antworten aus:*

bis 600 (50 pro Monat)

bis 1200 (100 pro Monat)

bis 2400 (200 pro Monat)

bis 6000 (500 pro Monat)

bis 12000 (1000 pro Monat)

über 12000

6. Wie viele Computer-Arbeitsplätze (ohne HPLC-Steuerrechner o.ä.) nutzen Sie in Ihrem Labor?

---

7. Welche Bestimmungsmethoden setzen Sie ein?

*Bitte wählen Sie alle zutreffenden Antworten aus:*

- Direktinjektion – Säulenschaltung
- flüssig-flüssig-Extraktion – Voraufreinigung
- fest-flüssig-Extraktion – Voraufreinigung
- HPLC-UV/DAD
- HPLC-Fluoreszenz
- LC-Massenspektrometrie
- GC-Massenspektrometrie
- Sonstiges:

8. Woher stammen die Proben, die Sie bestimmen (Angaben in Prozent)?

aus dem eigenen Krankenhaus: \_\_\_\_\_  
von anderen Kliniken: \_\_\_\_\_  
von niedergelassenen Ärzten: \_\_\_\_\_

## Softwareausstattung

9. Welche Betriebssysteme setzen Sie auf Ihren Computer-Arbeitsplätzen ein?

*Bitte wählen Sie alle zutreffenden Antworten aus:*

- Microsoft Windows 98
- Microsoft Windows XP
- Microsoft Windows Vista
- Microsoft Windows 7
- Mac OS X
- Linux
- Sonstiges:

10. Welche Bürosoftware (wie Textverarbeitung, Tabellenkalkulation etc.) setzen Sie ein?

*Bitte wählen Sie alle zutreffenden Antworten aus:*

- Microsoft Office 2000
- Microsoft Office 2003
- Microsoft Office 2007
- OpenOffice
- Sonstiges: \_\_\_\_\_

11. Welche Software zur Bild-, Grafik- und Chart- und Postererstellung setzen Sie ein?

*Bitte wählen Sie alle zutreffenden Antworten aus:*

- Corel Draw
- Adobe Photoshop
- Powerpoint
- Excel-Grafik-Erzeugung
- OpenOffice
- Sigmaplott
- Sonstiges: \_\_\_\_\_

12. Welche Statistiksoftware setzen Sie zur Auswertung gemessener Daten in wissenschaftlichen Studien ein?

*Bitte wählen Sie alle zutreffenden Antworten aus:*

- SPSS
- Excel
- PSPP
- R
- Sonstiges: \_\_\_\_\_

13. Wie informieren sich Ihre Mitarbeiter und Sie über aktuelle wissenschaftliche Erkenntnisse?

*Bitte wählen Sie die zutreffende Antwort für jeden Punkt aus:*

|  | Nie                   | Selten                | Gelegentlich          | Oft                   | Immer                 |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Internet                                 | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Fachdatenbanken                          | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Bücher und Nachschlagewerke              | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Fachzeitschriften                        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Wissenschaftliche Tagungen und Kongresse | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Persönlicher Austausch mit Kollegen      | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

14. Welche internetbasierten Arzneimittelinformationssysteme und Literaturdatenbanken setzen Sie hauptsächlich ein?

*Bitte wählen Sie alle zutreffenden Antworten aus:*

- ABDA-Datenbank
- FachInfo.de
- RoteListe.de
- IFAP-Index
- medIQ
- PsiacOnline
- Chemical Abstracts
- Scopus
- ici – web of knowledge
- Google Scholar
- Scifinder
- GelbeListe.de
- DIMDI
- springerlink
- pubmed
- Wikipedia
- Scholz-Datenbank

- arznei-telegramm
- DocCheck Flexikon
- Sonstiges: \_\_\_\_\_

15. Welche Laborsoftware (LIMS) setzen Sie ein? \*

*Bitte wählen Sie nur eine der folgenden Antworten aus:*

- Labware
- Swisslab
- Roche corbas
- Limsophy
- keine Laborsoftware
- Sonstiges: \_\_\_\_\_

16. Welche Funktionen Ihrer Laborsoftware nutzen Sie (sofern vorhanden)?

*Bitte wählen Sie alle zutreffenden Antworten aus:*

- Probenmanagement (Eingang/Arbeitsliste/etc.)
- Anbindung der Laborgeräte (Übernahme der Daten)
- Plausibilitätsprüfung der gemessenen Werte
- Anzeige des therapeutischen Bereichs
- Berechnung des dosisbezogenen Bereichs
- Anzeige der CYP-Interaktionen der Gesamtmedikation des Patienten
- Manuelle Befunderstellung
- Manuelle Befunderstellung aus Textbausteinen
- Automatische Befunderstellung aus Textbausteinen
- Integrierte Statistik- und Grafikfunktion
- Datenexport zur statistischen Auswertung
- Sonstiges: \_\_\_\_\_

17. Welche zusätzlichen Funktionen würden Sie sich von Ihrer Laborsoftware wünschen?

*Bitte wählen Sie alle zutreffenden Antworten aus:*

- Anbindung der Laborgeräte (Übernahme der Daten)
- Plausibilitätsprüfung der gemessenen Werte
- Anzeige des therapeutischen Bereichs
- Berechnung des dosisbezogenen Bereichs

- Anzeige der CYP-Interaktionen der Gesamtmedikation des Patienten
- Manuelle Befunderstellung
- Manuelle Befunderstellung aus Textbausteinen
- Automatische Befunderstellung aus Textbausteinen
- Integrierte Statistik- und Grafikfunktion
- Datenexport zur statistischen Auswertung
- Sonstiges: \_\_\_\_\_

18. Wie zufrieden sind Sie allgemein mit der IT-Ausstattung in Ihrem Labor?

*Bitte wählen Sie die zutreffende Antwort für jeden Punkt aus:*

|   | gar nicht             | kaum                  | mittel-<br>mäßig      | ziemlich              | außer-<br>ordentlich  |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Bürosoftware                            | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Grafiksoftware                          | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Laborsoftware                           | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Arzneimittel-/Lite-<br>raturdatenbanken | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| PC-Hardware                             | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

19. Wie zufrieden sind Sie mit der Unterstützung durch die eingesetzte Laborsoftware in folgenden Punkten?

*Bitte wählen Sie die zutreffende Antwort für jeden Punkt aus:*

|  | gar nicht             | kaum                  | mittel-<br>mäßig      | ziemlich              | außer-<br>ordentlich  |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Probenmanagement                               | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Befunderstellung                               | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Plausibilitäts-<br>prüfung                     | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Integrierte<br>Statistikfunktion               | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Datenexport zur<br>statistischen<br>Auswertung | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Anbindung der<br>Laborgeräte (Über-            | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

|   | gar nicht             | kaum                  | mittel-<br>mäßig      | ziemlich              | außer-<br>ordentlich  |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| nahme der Daten)                                |                       |                       |                       |                       |                       |
| Benutzerfreundlichkeit                          | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Geschwindigkeit der Software (Wartezeiten etc.) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

20. Welche weiteren Programme setzen Sie in Ihrem Labor ein?

---

### Anforderung der Konzentrationsbestimmung

21. Wie erhalten Sie Anforderungen für eine Konzentrationsbestimmung?

*Bitte wählen Sie alle zutreffenden Antworten aus:*

- Fax
- E-Mail
- Post
- Telefonisch
- direkt via KIS/EPA
- Eigener Webshop
- Sonstiges: \_\_\_\_\_

22. Welche Informationen erhalten Sie mit der Anforderung zur Konzentrationsbestimmung?

*Bitte wählen Sie alle zutreffenden Antworten aus:*

- Patientendaten (Gewicht, Größe, Alter etc.)
- Diagnose(n)/ICD-Code(s)
- Grund der Anforderung (bspw. „Compliancekontrolle“)
- Gesamtmedikation des Patienten
- Raucherstatus
- Koffeinkonsum

- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- Sonstiges: \_\_\_\_\_

23. Welche Informationen erhalten Sie nicht mit der Anforderung zur Konzentrationsbestimmung, würden Sie aber gerne erhalten?

*Bitte wählen Sie alle zutreffenden Antworten aus:*

- Patientendaten (Gewicht, Größe, Alter etc.)
- Diagnose(n)/ICD-Code(s)
- Grund der Anforderung (bspw. „Compliancekontrolle“)
- Gesamtmedikation des Patienten
- Raucher
- Koffeinkonsument
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- Sonstiges: \_\_\_\_\_

24. Wie lange benötigen Sie durchschnittlich für die Aufnahme einer Anforderung zur Konzentrationsbestimmung in ihr Laborsystem (in Minuten)?

---

## Befunderstellung

25. Welche Informationen enthalten die von Ihnen erstellten Befunde momentan?

*Bitte wählen Sie alle zutreffenden Antworten aus:*

- Gemessene Wirkstoffkonzentration
- Therapeutischer Bereich
- Dosisbezogener Bereich
- Handlungsempfehlung für den behandelnden Arzt (bspw. Dosis erhöhen/senken, Medikament wechseln)
- Erklärung für eine Abweichung des Wertes vom therapeutischen Bereich
- Erklärung für eine Abweichung des Wertes im Bezug zur verabreichten Dosis

- Ausformulierten textuellen Kommentar zum Befund
- CYP-Interaktionen der Gesamtmedikation des Patienten
- Sonstiges: \_\_\_\_\_

26. Welche zusätzlichen Informationen würden Sie gerne in die von Ihnen erstellten Befunde aufnehmen, können dies aber momentan nicht?

*Bitte wählen Sie alle zutreffenden Antworten aus:*

- Gemessene Wirkstoffkonzentration
- Therapeutischer Bereich
- Dosisbezogener Bereich
- Handlungsempfehlung für den behandelnden Arzt (bspw. Dosis erhöhen/senken, Medikament wechseln)
- Erklärung für eine Abweichung des Wertes vom therapeutischen Bereich
- Erklärung für eine Abweichung des Wertes im Bezug zur verabreichten Dosis
- Ausformulierten textuellen Kommentar zum Befund
- CYP-Interaktionen der Analyten mit der sonstigen Medikation des Patienten
- Sonstiges: \_\_\_\_\_

27. Aus welchem Grund können Sie die Informationen aus der vorigen Frage Ihren Kunden nicht zur Verfügung stellen?

*Bitte wählen Sie alle zutreffenden Antworten aus:*

- Personelle Kapazitäten nicht vorhanden
- Unzureichende Arzneimittelinformationen oder Literaturdaten
- Verwendete Laborsoftware unterstützt dies nicht
- Wissenschaftliche Bedenken
- Unzureichende Daten über den Patienten

28. Wie stellen Sie Ihre Befunde zu?

*Bitte wählen Sie alle zutreffenden Antworten aus:*

- Fax
- E-Mail
- Post
- Telefonisch
- direkt via KIS/EPA
- Abruf per Internet
- Sonstiges: \_\_\_\_\_

29. Wie lange benötigen Sie durchschnittlich für die Erstellung eines Befundes (in Minuten)?

---

### Kommentar

30. Haben Sie noch einen Kommentar, Wünsche oder Anregungen? Schreiben Sie uns:

---

---

---

*Vielen Dank für die Beantwortung des Fragebogens.*

## Danksagung

Die Entstehung der vorliegenden Arbeit, die ich während meiner Anstellung am Lehrstuhl für Informationswissenschaft der Universität Regensburg angefertigt habe, wäre ohne eine Vielzahl von Menschen nicht möglich gewesen.

Danken möchte ich meinem Betreuer Prof. Dr. Rainer Hammwöhner und meinen Kollegen am Lehrstuhl: Prof. Dr. Christian Wolff, Dr. Ludwig Hitzemberger, PD Dr. Jürgen Reischer und allen anderen.

Für eine anwendungsbezogene Dissertation sind natürlich auch die Nutzer der entwickelten Software von größter Wichtigkeit. So haben sich Prof. Dr. Christoph Hiemke und Prof. Dr. Dr. Ekkehard Haen mit der PSIAC-Gruppe nach und nach als gemeinsame Zweitbetreuer dieser Arbeit ergeben. Danken möchte ich Ihnen und auch Ihren Teams, besonders Doris Melchner, Tatjana Jahner, Anett Dörfelt, Sandra Beck, Anne Löhr, Regina Brandl, Christine Greiner, Eva Outlaw und allen anderen aus dem Forschungscontainer H3 und dem Labor im Bauteil D4 am Klinikum der Universität Regensburg. Großer Dank gilt auch Ralf Köber, der mir während der gemeinsamen Promotionszeit immer mit Rat und Tat bei pharmazeutischen Fragen zur Seite stand und während dieser gemeinsamen Zeit zu einem guten Freund wurde.

Meinem langjährigen Freund und Kollegen Alexander Haas gebührt besonderer Dank, denn ohne ihn wären die Entwicklung und der inzwischen mehrjährige zuverlässige Betrieb der Software und der IT-Infrastruktur nicht möglich gewesen.

Darüber hinaus bedanken möchte ich mich bei Jonas Maurus für seine Magisterarbeit zu semantischen Wikis und der Hilfe bei der Programmierung, sowie bei meinem Freund Jörg Mangesius für die Unterstützung bei Fragen zu Kommasetzung und Rechtschreibung.

Außerordentlicher Dank gebührt allen meinen Freunden, meiner Freundin Anna und meinen Eltern Hermann und Edith, die mir immer den nötigen Rückhalt gegeben haben.

## Weitere Titel aus dem vwh-Verlagsprogramm (Auszug)

### Reihe „E-Learning“

- A. Schett: Selbstgesteuertes Lernen  
2008, 27,50 € ISBN 978-3-940317-25-4
- S. Dreer: E-Learning an berufsbildenden  
Schulen 2008, 32,90 € 978-3-940317-28-5
- H. Ernst: Mobiles Lernen in der Praxis  
2008, 27,50 € ISBN 978-3-940317-30-8
- E. Kaliva: Personal Learning  
Environments in der Hochschullehre  
2009, 25,90 € ISBN 978-3-940317-40-7
- S. Graf: Identity Management und E-  
Portfolios 2009, 33,50 € 978-3-940317-55-1
- S. Panke: Informationsdesign von  
Bildungsportalen  
2009, 32,90 € ISBN 978-3-940317-59-9
- A. S. Nikolopoulos: Sicherung der  
Nachhaltigkeit von E-Learning-  
Angeboten an Hochschulen  
2010, 32,50 € ISBN 978-3-940317-60-5
- U. Höbarth: Konstruktivistisches  
Lernen mit Moodle - 2. Aufl. -  
2010, 31,50 € ISBN 978-3-940317-77-3
- J. Drummer: E-Learning im Unterricht  
2011, 22,90 € ISBN 978-3-940317-84-1
- M. Krüger: Selbstgesteuertes und  
kooperatives Lernen mit Vorlesungs-  
aufzeichnungen  
2011, 31,90 € ISBN 978-3-940317-88-9
- D. Ammer: Die Umwelt des World  
Wide Web Bildung für nachhaltige Ent-  
wicklung im Medium World Wide Web aus  
pädagogischer und systemtheoretischer Pers-  
pektive 2011, 31,90 € 978-3-940317-86-5
- T. Strasser: Moodle im  
Fremdsprachenunterricht  
2011, 28,50 € ISBN 978-3-940317-92-6
- M. Nagl: Game-Assisted E-Learning  
in der Umweltbildung  
2011, 28,50 € ISBN 978-3-940317-94-0
- D. Schirmer u.a.: Studieren als Konsum  
Veralltäglicung und Degendering von E-  
Learning 2011, 27,90 € 978-3-940317-83-4
- C. Biel: Personal Learning Environ-  
ments als Methode zur Förderung des  
selbstorganisierten Lernens  
2011, 24,90 € ISBN 978-3-86488-001-8
- A. Blessing: Personalisiertes E-Lear-  
ning 2012, 29,90 € 978-3-86488-007-0
- I. Zorn: Konstruktionstätigkeit mit  
Digitalen Medien Eine qualitative  
Studie als Beitrag zur Medienbildung  
2012, 36,50 € ISBN 978-3-86488-012-4

K. Himpsl-Gutermann: E-Portfolios in  
der universitären Weiterbildung  
2012, 30,90 € ISBN 978-3-86488-014-8

M. Beißwenger/N. Anskeit/A. Storrer  
(Hg.): Wikis in Schule und Hochschule  
2012, 36,90 € ISBN 978-3-86488-017-9

P. Bettinger: Medienbildungsprozesse  
Erwachsener im Umgang mit sozialen  
Online-Netzwerken  
2012, 25,90 € ISBN 978-3-86488-020-9

C. Lehr: Web 2.0 in der universitären  
Lehre Ein Handlungsrahmen für die Ge-  
staltung technologiegestützter Lernszenarien  
2012, 27,90 € ISBN 978-3-86488-024-7

### Reihe „Game Studies“

M. Mayer: Warum leben, wenn man  
stattdessen spielen kann?  
2009, 36,90 € ISBN 978-3-940317-54-4

D. Pietschmann:  
Das Erleben virtueller Welten  
2009, 28,90 € ISBN 978-3-940317-44-5

R. T. Inderst/D. Wüllner:  
10 Fragen zu Videospiele  
2009, 22,90 € ISBN 978-3-940317-56-8

A. Tolino: Gaming 2.0 – Computer-  
spiele und Kulturproduktion  
2010, 44,90 € ISBN 978-3-940317-66-7

K.-M. Behr: Kreativer Umgang mit  
Computerspielen  
2010, 31,50 € ISBN 978-3-940317-75-9

G. Werdenich: PC bang, E-Sport und  
der Zauber von StarCraft  
2010, 25,90 € ISBN 978-3-940317-74-2

R. T. Inderst/P. Just (Hg.): Contact ·  
Conflict · Combat Zur Tradition des  
Konfliktes in digitalen Spielen  
2011, 29,90 € ISBN 978-3-940317-89-6

M. Mosel: Deranged Minds Subjekti-  
vierung der Erzählperspektive im Computer-  
spiel 2011, 27,50 € 978-3-940317-96-4

M. Breuer: E-Sport – eine Markt- und  
ordnungsökonomische Analyse  
2011, 31,90 € ISBN 978-3-940317-97-1

B. Sterbenz: Genres in Computer-  
spielen – eine Annäherung  
2011, 24,50 € ISBN 978-3-940317-99-5

D. Appel/C. Huberts/T. Raupach/S.  
Standke (Hg.): Welt|Kriegs|Shooter  
Computerspiele als realistische Erinnerungs-  
medien? 2012, 28,50 € 978-3-86488-010-0

S. Felzmann: Playing Yesterday  
Mediennostalgie im Computerspiel  
2012, 22,50 € ISBN 978-3-86488-015-5

### **Reihe „Web 2.0“**

J. Moskaliuk (Hg.): Konstruktion und Kommunikation von Wissen mit Wikis  
2008, 27,50 € ISBN 978-3-940317-29-2

F.-R. Habel/A. Huber (Hg.): Web 2.0 für Kommunen und Kommunalpolitik  
2008, 27,50 € ISBN 978-3-940317-36-0

M. Mara: Narziss im Cyberspace  
2009, 27,90 € ISBN 978-3-940317-46-9

R. Stephan:

Cyber-Bullying in sozialen Netzwerken  
2010, 20,90 € ISBN 978-3-940317-64-3

F.-R. Habel/A. Huber (Hg.):

Wirtschaftsförderung 2.0

2010, 29,90 € ISBN 978-3-940317-68-1

H. Frohner: Social Tagging

2010, 26,90 € ISBN 978-3-940317-03-2

R. Bauer: Die digitale Bibliothek

von Babel Über den Umgang mit

Wissensressourcen im Web 2.0

2010, 26,90 € ISBN 978-3-940317-71-1

J. Jochem: Performance 2.0

Zur Mediengeschichte der Flashmobs

2011, 24,90 € ISBN 978-3-940317-98-8

G. Franz: Die vielen Wikipedias

Vielsprachigkeit als Zugang zu

einer globalisierten Online-Welt

2011, 27,50 € ISBN 978-3-86488-002-5

R. Sonnberger: Facebook im Kontext

medialer Umbrüche

2012, 29,50 € ISBN 978-3-86488-009-4

### **Reihe „Medientheorie“**

H. Hillgärtner: Das Medium als Werkzeug  
2008, 30,90 € ISBN 978-3-940317-31-5

W. Drucker: Von Sputnik zu Google

Earth Über den Perspektivenwechsel hin

zu einer ökologischen Weltsicht

2011, 25,90 € ISBN 978-3-940317-82-7

S. Brugner: Über die Realität

im Zeitalter digitaler Fotografie

2012, 23,90 € ISBN 978-3-86488-018-6

### **Kleine Schriften**

M. Pankow: In kurzen Sätzen zur wei-

ten Welt Eine funktionale Analyse des

Phänomens *Twitter* [Softcover]

2010, 12,80 € ISBN 978-3-940317-65-0

J.-F. Schrape: Wiederkehrende Erwar-

tungen Visionen, Prognosen und Mythen

um neue Medien seit 1970 [Softcover]

2012, 11,90 € ISBN 978-3-86488-021-6

### **Reihe „Medienwirtschaft“**

J.-F. Schrape: Gutenberg-Galaxis Reloaded? Der Wandel des deutschen Buchhandels durch Internet, E-Books und Mobile Devices  
2011, 17,90 € ISBN 978-3-940317-85-8

B. Blaha: Von Riesen und Zwergen

Zum Strukturwandel im verbreitenden Buchhandel in Deutschland und Österreich

2011, 24,90 € ISBN 978-3-940317-93-3

J. Stiglhuber: Macht und Ohnmacht

der Unabhängigen

Independent-Verlage und ihre Verortung

2011, 26,90 € ISBN 978-3-86488-003-2

### **Reihe „E-Business“**

S. Sobczak/M. Groß: Crowdsourcing

2010, 24,90 € ISBN 978-3-940317-61-2

C. Noack: Crossmedia Marketing

Suchmaschinen als Brücke zwischen Offline- und Online-Kommunikation

2010, 33,50 € ISBN 978-3-940317-78-0

### **Reihe „E-Humanities“**

C. Russ: Online Crowds Massenphäno-

mene und kollektives Verhalten im Internet

2010, 31,50 € ISBN 978-3-940317-67-4

M. Janneck/C. Adelberger: Komplexe

Software-Einführungsprozesse gestal-

ten: Grundlagen und Methoden Am

Beispiel eines Campus-Management-Systems

Juli 2012, 26,90 € / erschienen

ISBN 978-3-940317-63-6

### **„Schriften des Innovators Club“**

H. Fritzlar/A. Huber/A. Rudl (Hg.):

Open Source im Public Sector: günstiger,

sicherer, flexibler Was der öffentliche

Sektor von dem Zukunftstrend lernen kann

2012, 25,90 € ISBN 978-3-86488-013-1

### **Varia**

nestor Handbuch Eine kleine Enzyklo-

pädie der digitalen Langzeitarchivierung

2009, 24,90 € ISBN 978-3-940317-48-3

Langzeitarchivierung von Forschungs-

daten Eine Bestandsaufnahme

2012, 29,90 € ISBN 978-3-86488-008-7

*weitere Reihen im vwh-Programm*

(s. [www.vwh-verlag.de](http://www.vwh-verlag.de)):

- **Typo|Druck**

- **Multimedia**

- **AV-Medien**

### **Reihe „Schriften zur**

### **Informationswissenschaft“**

*siehe ausführlich folgende Seite*

**vwh**

Aktuelle Ankündigungen, Inhaltsverzeichnisse und Rezensionen

finden sie im vwh-Blog unter [www.vwh-verlag.de](http://www.vwh-verlag.de).

Das komplette Verlagsprogramm mit Buchbeschreibungen sowie eine direkte Bestellmöglichkeit im vwh-Shop finden Sie unter [www.vwh-verlag-shop.de](http://www.vwh-verlag-shop.de).

## Weitere Bände aus der Reihe „Schriften zur Informationswissenschaft“

Carola Carstens: Ontology Based Query Expansion

Retrieval Support for the Domain of Educational Research

(Bd. 60; 2012) Boizenburg: vwh, 396 S., ISBN 978-3-86488-011-7, 34,90 €

Matthias Görtz: Social Software as a Source of Information in the Workplace

Modeling Information Seeking Behavior of Young Professionals in Management

Consulting (Bd. 59; 2011) Boizenburg: vwh, 314 S., 978-3-86488-006-3, 31,90 €

Joachim Griesbaum, Thomas Mandl, Christa Womser-Hacker (Hg.):

Information und Wissen: global, sozial und frei? Beiträge ISI 2011

(Bd. 58; 2011) Boizenburg: vwh, 536 S., ISBN 978-3-940317-91-9, 36,50 €

Alexander Warta: Kollaboratives Wissensmanagement in Unternehmen

Indikatoren für Erfolg und Akzeptanz am Beispiel von Wikis

(Bd. 57; 2011) Boizenburg : vwh, 304 S., ISBN 978-3-940317-90-2, 30,90 €

Marco Prestipino: Die virtuelle Gemeinschaft als Informationssystem

Informationsqualität nutzergenerierter Inhalte in der Domäne Tourismus

(Bd. 56; 2010) Boizenburg: vwh, 304 S., ISBN 978-3-940317-69-8, 30,90 €

Andreas Ratzka: Patternbasiertes User Interface Design für multimodale

Interaktion Identifikation und Validierung von Patterns auf Basis einer Analyse

der Forschungsliteratur und explorativer Benutzertests an Systemprototypen

(Bd. 55; 2010) Boizenburg: vwh, 400 S., ISBN 978-3-940317-62-9, 33,90 €

Thomas Memmel: User Interface Specification for Interactive Software Systems

(Bd. 54; 2009) Boizenburg: vwh, 362 S., ISBN 978-3-940317-53-7, 33,90 €

Joachim Griesbaum: Mehrwerte des kollaborativen Wissensmanagements in

der Hochschullehre Integration asynchroner netzwerkbasierter Szenarien des

CSCL in der Ausbildung der Informationswissenschaft im Rahmen des K3-Projekts

(Bd. 53; 2009) Boizenburg: vwh, 480 S., ISBN 978-3-940317-52-0, 35,90 €

Monika Maßun: Collaborative Information Management in Enterprises

(Bd. 52; 2009) Boizenburg: vwh, 222 S., ISBN 978-3-940317-49-0, 28,90 €

Susanne Mühlbacher: Information Literacy in Enterprises

(Bd. 51; 2009) Boizenburg: vwh, 342 S., ISBN 978-3-940317-45-2, 32,90 €

Rainer Kuhlen (Hg.): Information: Droge, Ware oder Commons? Wertschöpfungs-

und Transformationsprozesse auf den Informationsmärkten Beiträge ISI

2009 (Bd. 50; 2009) Boizenburg: vwh, 578 S., ISBN 978-3-940317-43-8, 38,90 €

Markus Heckner: Tagging, Rating, Posting Studying Forms of User

Contribution for Web-based Information Management and Information Retrieval

(Bd. 49; 2009) Boizenburg: vwh, 244 S., ISBN 978-3-940317-39-1, 27,90 €

Rainer Kuhlen: Erfolgreiches Scheitern – eine Götterdämmerung des Urheber-

rechts? (Bd. 48; 2008) Boizenburg: vwh, ISBN 978-3-940317-21-6, 644 S., 39,90 €

Ralph Kölle: Java lernen in virtuellen Teams Kompensation defizitärer Rollen

durch Simulation (47; 2007) Boizenburg: vwh, 978-3-940317-17-9, 284 S., 29,90 €

A. Oßwald, M. Stempfhuber, C. Wolff (Hg.): Open Innovation Beiträge ISI

2007 (Bd. 46; 2007) Konstanz: UVK, ISBN 978-3-86764-020-6, XI, 518 S., 54 €

*Die Bände 41 und 43 ff. sind über den vwh-Online-Buchshop unter [www.vwh-verlag-shop.de](http://www.vwh-verlag-shop.de) oder per Mail an [vertrieb@vwh-verlag.de](mailto:vertrieb@vwh-verlag.de) zu beziehen.*